2.7.6.5　I8F-MC-GPHG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.4 項）

標題

A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on the Counter-Regulatory Response to Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.5.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（オーストリア）

試験実施期間

2020 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 1 月 25 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
2 型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）被験者にチルゼパチドを 12 週間投与したときの低血糖誘発時のグルカゴンの反応をチルゼパチド週 1 回 15 mg 投与時とプラセボ投与で比較すること	低血糖誘発時に、血漿グルコース値が 100 mg/dL から最低 45 mg/dL へ低下したときのグルカゴン濃度の平均変化量
副次目的	
T2D 被験者にチルゼパチドを 12 週間投与したときの以下の効果をチルゼパチド週 1 回 15 mg 投与時とプラセボで比較すること • 低血糖誘発時のインスリン、C ペプチド及び他の血糖値調節ホルモンの反応	• 血漿グルコース値が 100 mg/dL から 63 mg/dL に低下したとき、及び低血糖誘発から回復したとき（血漿グルコース値 72 mg/dL）のグルカゴン濃度の平均変化量 • 血漿グルコース値が 100、63、及び 45 mg/dL に低下したとき及び低血糖誘発から回復したとき（血漿グルコース値 72 mg/dL）のグルカゴン濃度の平均変化量 • 血漿グルコース値が 100、63、及び 45 mg/dL に低下したとき及び低血糖誘発から回復したとき（血漿グルコース値 72 mg/dL）のインスリン、C ペプチド、成長ホルモン、コルチゾール、アドレナリン及びノルアドレナリン濃度の平均変化量
• 低血糖から回復するまでの時間	• 血漿グルコース値 45 mg/dL 時にインスリン注入を終了してから血漿グルコース値が 72 mg/dL に到達するまでの時間
• 低血糖の臨床的症状	• 血漿グルコース値が 100、63、及び 45 mg/dL のとき及び低血糖誘発から回復したとき（血漿グルコース値 72 mg/dL）の低血糖症状スコア

目的	評価項目
	• 血漿グルコース値が 100、63、及び 45 mg/dL のとき及び低血糖誘発から回復したとき（血漿グルコース値 72 mg/dL）の低血糖の自覚症状
• 低血糖誘発時のバイタルサイン	• 血漿グルコース値が 100 mg/dL から 63 及び 45 mg/dL に低下したとき及び低血糖誘発から回復したとき（血漿グルコース値 72 mg/dL）の収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数の平均変化量
• 追加の安全性及び忍容性	• 有害事象 • 低血糖クランプ以外の低血糖の発現

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHG［GPHG］試験）は、T2D 被験者を対象とした、第 1 相、単施設、2 期間、クロスオーバー、無作為化、被験者及び評価者盲検試験であった。GPHG 試験は、チルゼパチド 15 mg を週 1 回投与したときの低血糖誘発に対する血糖値調節ホルモンの分泌及び低血糖からの回復の効果をプラセボ投与と比較して評価するためにデザインされた（図 2.7.6.5-1）。

スクリーニング期間及び導入期間

被験者の適格性はスクリーニング期間中に評価し、すべてのスクリーニング結果が利用可能になった後、導入期間（1～4 週間）の開始時に確認した。

無作為化

被験者は導入期間の後、クロスオーバー法で 2 種類のシークエンスのいずれかに無作為に割り付けられた。

- 投与期間 1：チルゼパチド週 1 回投与、投与期間 2：プラセボ週 1 回投与
- 投与期間 1：プラセボ週 1 回投与、投与期間 2：チルゼパチド週 1 回投与

投与期間

チルゼパチド又はプラセボを週 1 回 12 週間皮下投与した。胃腸関連有害事象の発現リスクを軽減するため、チルゼパチド 15 mg は用量漸増投与した。

安全性モニタリング、免疫原性の検体採取、及び薬物動態（pharmacokinetics：PK）の評価は、各投与期間を通じて行った。

低血糖クランプ試験のための入院

各投与期間の治験薬最終投与後に、被験者は低血糖クランプ試験のため実施医療機関に入院した。クランプ時に血漿グルコース値が以下の値に到達し、30 分間プラトーを維持するようにインスリンを持続注入し、また可変量のグルコースを注入した。

1) 100 mg/dL（5.5 mmol/L）
2) 63 mg/dL（3.5 mmol/L）

グルコースの注入は下記の目標血漿グルコース値がプラトーに到達するまでに休止した。

3)　45 mg/dL（2.5 mmol/L）

血漿グルコース値 45 mg/dL のプラトーに到達できなかった場合、最低血漿グルコース値が 45 mg/dL より高くても許容可能とした。目標血漿グルコース値プラトーに到達した後、30 分間プラトーを維持し、必要に応じてインスリン持続注入を終了して可変量のグルコース注入を再開した。

低血糖からの自発的な回復がみられた場合、グルコース注入を中止した。インスリン注入終了から 45 分経過しても血漿グルコース値 72 mg/dL（4.0 mmol/L）以上に上昇しなかった場合、グルコースを持続注入した。低血糖からの回復を評価した後に可変量のグルコースを注入し、血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）まで上昇させた。

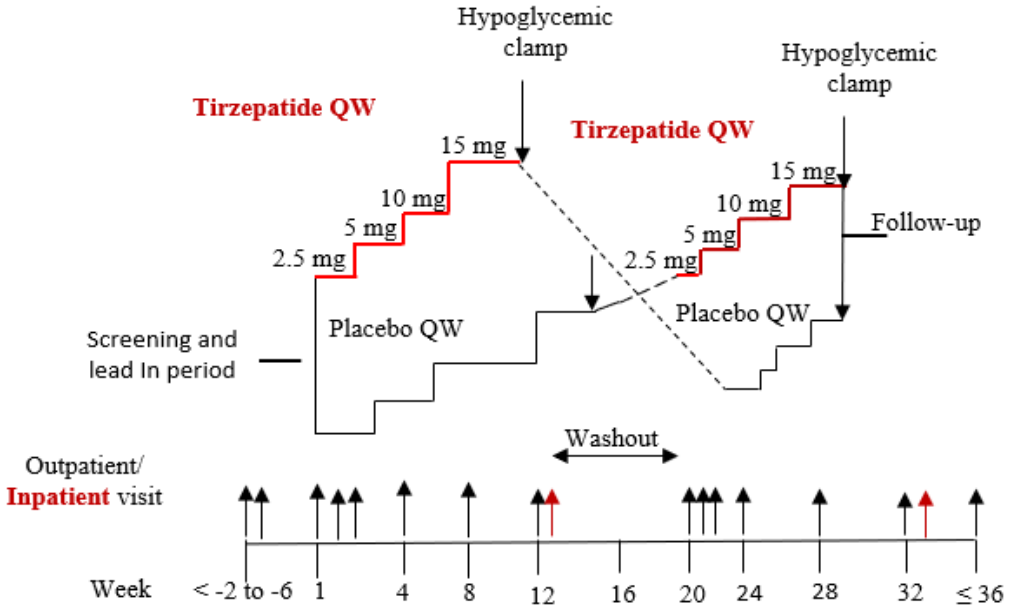
低血糖クランプ試験中に安全性を評価し、各プラトーを維持している間に薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価した。

休薬期間

投与期間 1 の治験薬最終投与から投与期間 2 の初回投与までに、8～10 週間の休薬期間を設けた。

試験期間

- 各期間の合計：約 38～42 週間
- スクリーニング期間：1 週間
- 導入期間：1～4 週間
- 投与期間：各 12 週間
- 休薬期間：8～10 週間
- 後観察期間：最長 4 週間



Abbreviations: QW = once-weekly

図 2.7.6.5-1　　試験デザイン（GPHG 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

チルゼパチド及びプラセボを週 1 回、腹部に皮下投与した。チルゼパチドは以下の通りに用量漸増投与した。

	用量漸増法			
投与	Weeks 1-2	Weeks 3-4	Weeks 5-8	Weeks 9-12
チルゼパチド	1 × 2.5-mg *製剤B 注)	1 × 5-mg *製剤B 注)	1 × 10-mg *製剤B 注)	1 × 15-mg *製剤B 注)
プラセボ	1 × *製剤B 注)	1 × *製剤B 注)	1 × *製剤B 注)	1 × *製剤B 注)

Abbreviations: *製剤B 注)

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

被験者数

計画例数	組入れ約 38 例、完了 30 例
安全性解析対象集団（組み入れられた例数）	42 例
PD 解析対象集団（投与期間 1 及び 2 を完了した例数）	33 例

主な選択基準

- 18 歳以上 70 歳以下
- 罹病期間が 1 年以上の T2D を有する者
- 他の経口血糖降下薬療法の有無に関わらず、食事療法及び運動療法、並びに安定した用量のメトホルミン療法を実施している者
- メトホルミン単独療法を実施している場合、ヘモグロビン A1c（hemoglobinA1c：HbA1c）が 6.5%以上 9.0%以下の者

- メトホルミン及び他の経口血糖降下薬療法を実施している場合、HbA1c が 6.0%以上 8.5%以下の者
- Body mass index（BMI）が 23.0 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下の者

すべての選択除外基準を GPHG 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬物動態＞

血漿中チルゼパチド濃度を測定し、要約した。本試験では PK 検体はスパースサンプリングであったため、ノンコンパートメント PK 解析は実施しなかった。

＜薬力学＞

PD の主要解析では、血漿グルコース値のプラトーを 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときのグルカゴン濃度の平均変化量を、チルゼパチド群及びプラセボ群で比較した。

投与、投与期間、投与シークエンスを固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用い、制限付き最尤法を用いて評価した。

グルカゴン濃度の最小二乗平均値及び標準誤差、投与群間の差、95%信頼区間（CI）、及び p 値をチルゼパチド群及びプラセボ群で算出した。

副次評価項目も同様に解析した。

ノンパラメトリックの McNemar 検定により、各目標血漿グルコース値プラトー時及び血漿グルコース値が 72 mg/dL（4.0 mmol/L）まで回復時の低血糖自覚症状の違いをチルゼパチド 15 mg 群及びプラセボ群で評価した。

感度分析

感度分析では、血漿グルコース値が実際に 45 mg/dL（2.5 mmol/L）に到達しプラトーが得られた被験者のみを対象に、主要統計解析を繰り返して実施した。

＜安全性＞

すべての有害事象の一覧表を作成し、treatment-emergent adverse event（TEAE）を投与群別、重症度別、及び治験薬との因果関係別に要約した。TEAE は MedDRA version 22.1 を用いて読み替えた。TEAE は、投与期間 1 の治験薬投与開始後に発現した事象、又は治験薬投与開始前に発現していたが治験薬投与後に悪化した事象と定義した。合併症を含む各有害事象について、投与期間 1 の治験薬投与開始前ベースライン期間中の最悪重症度をベースライン重症度とした。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象の一覧表を作成した。

生化学的検査、カルシトニン値、血液学的検査、及びバイタルサインについてベースラインからの変化量を要約した。ベースラインからの変化量は、各評価時点の値からベースライン時の値を引いて各被験者での変化量を算出し、平均値、中央値、標準偏差、最小値、及び最大値を要約した。

2.7.6.5.2　試験成績

被験者集団

T2D 被験者 42 例が治験薬の投与を受け、33 例が試験を完了した。9 例が試験を中止した。試験中止の内訳は以下の通りであった。

- 新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）パンデミックによる医師の判断
  - 2 例はピリオド 1 でプラセボの投与を 1 回受けた後に、試験を中止した。
  - 2 例はチルゼパチド 2.5 mg の投与を 1 回受けた後に、ピリオド 1 で試験を中止した。
- 同意撤回
  - 1 例はチルゼパチド投与を受けたピリオド 1 を完了したが、休薬期間中に引越しのため同意撤回し、試験を中止した。
  - 1 例はピリオド 1 でチルゼパチドの投与を 6 回受けた後、試験手順と予測されるリスクに対する懸念から同意撤回し、試験を中止した。
- 有害事象
  - 1 例はチルゼパチド投与を受けたピリオド 1 を完了したが、休薬期間中に重篤な有害事象（閉塞性膵炎）を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はピリオド 1 でチルゼパチド投与を 7 回受けた後に、悪心の TEAE を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はピリオド 1 でプラセボの投与を 10 回受けた後に、冠動脈疾患の TEAE を発現し、試験を中止した。

試験を中止した被験者の詳細を GPHG 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Section 8.1 Narratives for Notable Patients に示す。

安全性解析対象集団 42 例の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

- 79%が男性
- 年齢の範囲は 40～67 歳
- BMI の範囲は 24.4～41.7 kg/m^2

PD 解析対象集団 33 例の人口統計学的及びベースライン特性は、安全性解析対象集団と同様であった。

薬物動態及び薬力学特性の結果

＜薬物動態＞

チルゼパチド濃度の幾何平均値は、296.4 ng/mL（チルゼパチド 5 mg 投与期間の第 2 週終了時）から 947.3 ng/mL（チルゼパチド 15 mg 投与期間の第 3 週終了時）の範囲内であった。

＜薬力学＞

PD 解析対象集団は、2 つの投与期間を完了した 33 例とした。

低血糖誘発に対するグルカゴンの反応の主要解析

低血糖誘発時に、血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差はなかった（表 2.7.6.5-1）。

表 2.7.6.5-1　低血糖誘発に対するグルカゴン濃度の平均変化量（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	32	18.55 (1.64)	-0.49 (-3.64, 2.67) [0.7556]
		TZP	33	18.07 (1.62)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

血漿グルコース値が実際に 45 mg/dL（2.5 mmol/L）に到達した被験者のみを対象とした感度分析でも、同様の結果であった（表 2.7.6.5-2）。

表 2.7.6.5-2 低血糖誘発に対するグルカゴン濃度の平均変化量に関する感度分析（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n*	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	22	20.98 (1.97)	-2.83 (-6.45, 0.80) [0.1195]
		TZP	30	18.15 (1.78)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

*The sensitivity analysis included only patients who achieved the target PG nadir of 45 mg/dL (2.5 mmol/L).

低血糖誘発時及び低血糖から回復時のグルカゴンの反応に関する副次解析

血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 63 mg/dL（3.5 mmol/L）に低下させたとき及び低血糖から回復したときのグルカゴン濃度の変化量

低血糖誘発時に、血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 63 mg/dL（3.5 mmol/L）に低下させたとき、及び 72 mg/dL（4.0 mmol/L）に回復したときのグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差はなかった（表 2.7.6.5-3）。

表 2.7.6.5-3　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するグルカゴン濃度（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo	33	4.90 (0.65)	-1.50 (-3.26, 0.27) [0.0936]
		TZP	33	3.40 (0.65)	
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo	33	10.27 (1.14)	-0.89 (-4.02, 2.24) [0.5646]
		TZP	33	9.38 (1.14)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

目標血漿グルコース値プラトーに到達したとき及び低血糖誘発から回復したときのグルカゴン濃度の変化量

低血糖誘発時及び低血糖誘発からの回復に対するグルカゴン濃度の平均変化量は、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差はなかった。

血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）に低下させたときのグルカゴン濃度の低下は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群では統計学的に有意に小さかった（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4 低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するグルカゴン濃度の変化量（GPHG 試験）

Change from PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
Ambient	100 mg/dL (5.5 mmol/L)	Placebo	33	-7.53 (0.85)	1.94 (0.10, 3.79) [0.0399]
		TZP	33	-5.58 (0.85)	
	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo	33	-2.63 (0.96)	0.45 (-1.82, 2.71) [0.6897]
		TZP	33	-2.18 (0.96)	
	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	32	11.08 (1.74)	1.40 (-2.04, 4.84) [0.4132]
		TZP	33	12.48 (1.72)	
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo	33	2.75 (1.31)	1.05 (-2.06, 4.17) [0.4963]
		TZP	33	3.80 (1.31)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

<u>低血糖誘発時及び低血糖から回復時の血糖値調節ホルモンの反応に関する副次解析</u>

以下のホルモン増加量は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で統計学的に有意に小さかった。

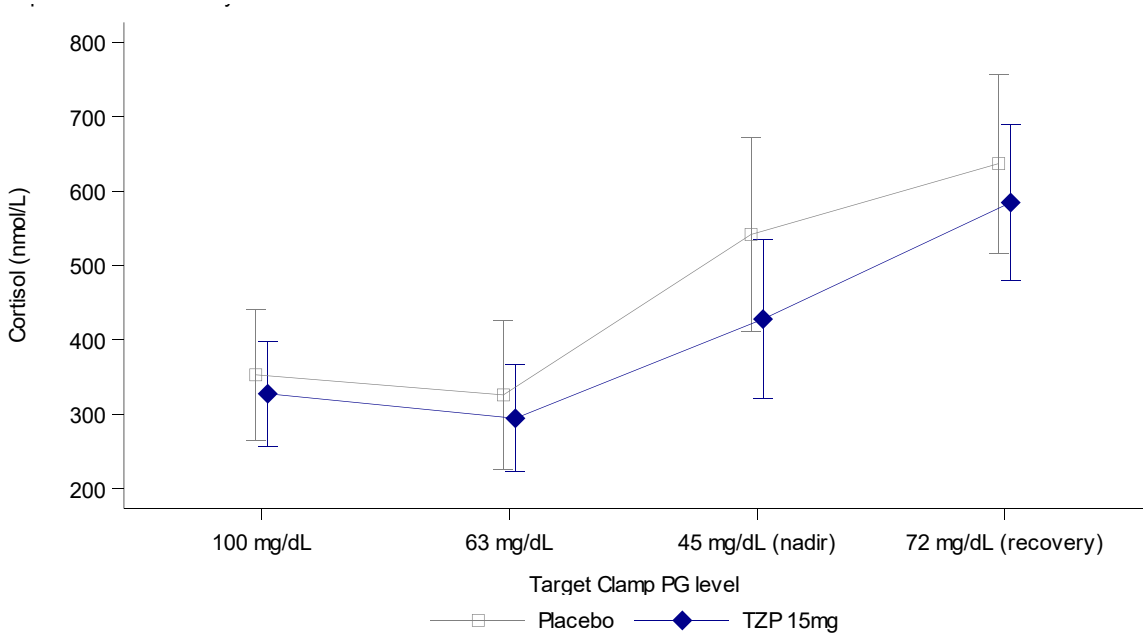
- 血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときのコルチゾール（表 2.7.6.5-5 及び図 2.7.6.5-2）
- 血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 63 mg/dL（3.5 mmol/L）に低下させたときのアドレナリン（表 2.7.6.5-6 及び図 2.7.6.5-3）

- 血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 63 mg/dL（3.5 mmol/L）及び 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときのノルアドレナリン（表 2.7.6.5-7 及び図 2.7.6.5-4）

表 2.7.6.5-5　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するコルチゾール濃度の変化量（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo	33	-28.08 (11.37)	-5.29 (-35.13, 24.55) [0.7202]
		TZP	32	-33.36 (11.53)	
	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	32	187.40 (20.48)	-88.40 (-141.73, -35.07) [0.0020]
		TZP	32	99.00 (20.48)	
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo	33	284.83 (20.66)	-31.71 (-75.65, 12.22) [0.1509]
		TZP	32	253.12 (20.88)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.



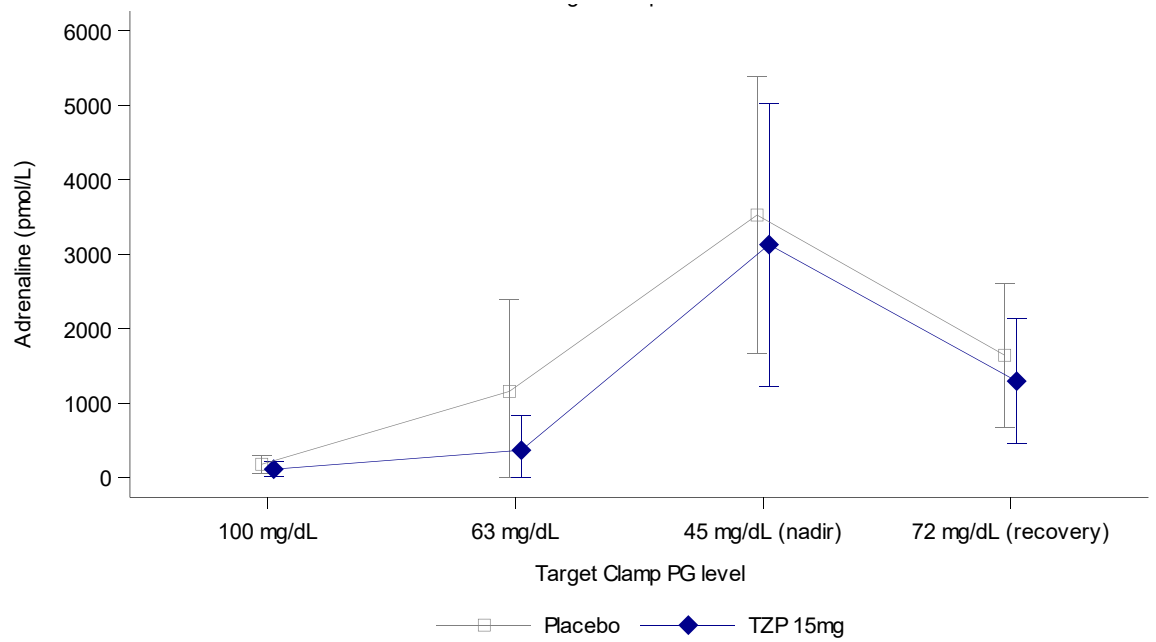
Abbreviations: PG = plasma glucose; TZP = tirzepatide.
PG: 100 mg/dL = 5.5 mmol/L; 63 mg/dL = 3.5 mmol/L; 45 mg/dL = 2.5 mmol/L; 72 mg/dL = 4.0 mmol/L.

図 2.7.6.5-2　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するコルチゾール濃度の平均値（SD）（GPHG 試験）

表 2.7.6.5-6　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するアドレナリン濃度の変化量（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo	33	955.38 (153.31)	-700.61 (-1089.34, -311.87) [0.0009]
		TZP	32	254.77 (156.26)	
	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	32	3361.95 (315.92)	-404.32 (-960.75, 152.10) [0.1481]
		TZP	32	2957.63 (317.08)	
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo	33	1431.43 (146.30)	-265.87 (-643.27, 111.53) [0.1608]
		TZP	32	1165.56 (149.15)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.



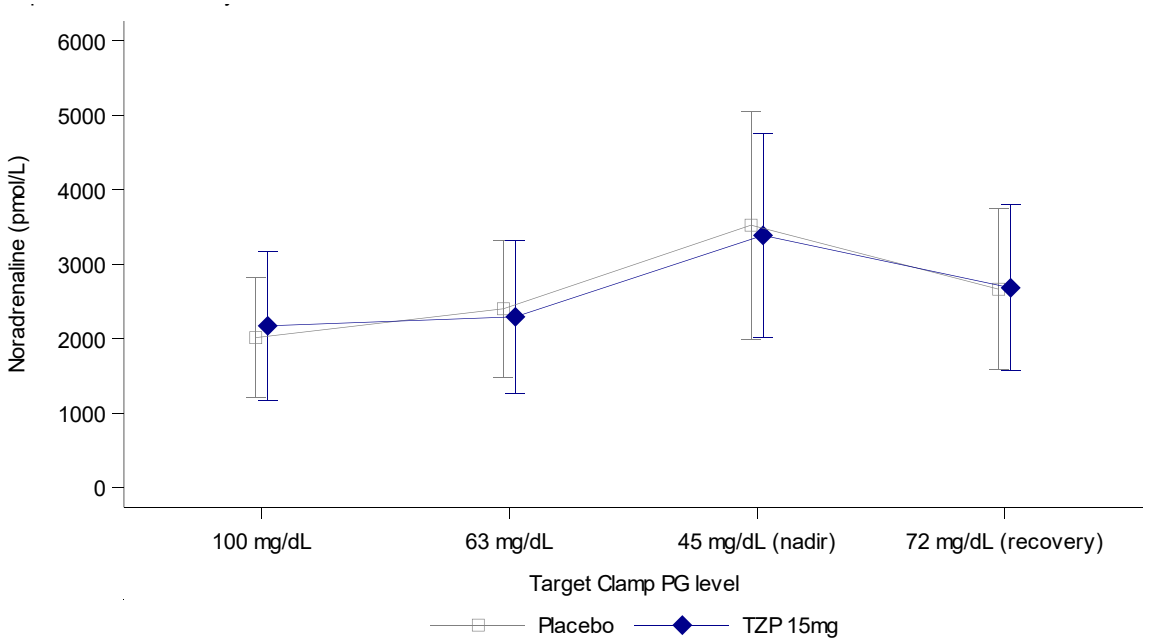
Abbreviations: PG = plasma glucose; TZP = tirzepatide.
PG: 100 mg/dL = 5.5 mmol/L; 63 mg/dL = 3.5 mmol/L; 45 mg/dL = 2.5 mmol/L; 72 mg/dL = 4.0 mmol/L.

図 2.7.6.5-3　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するアドレナリン濃度の平均値（SD）（GPHG 試験）

表 2.7.6.5-7　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するノルアドレナリン濃度の変化量（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo	33	383.50 (67.93)	-273.49 (-449.81, -97.17) [0.0035]
		TZP	32	110.01 (69.26)	
	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	32	1537.20 (179.91)	-363.67 (-657.75, -69.60) [0.0172]
		TZP	32	1173.53 (180.49)	
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo	33	632.33 (100.31)	-135.10 (-331.39, 61.20) [0.1702]
		TZP	32	497.23 (101.71)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.



Abbreviations: PG = plasma glucose; TZP = tirzepatide.
PG: 100 mg/dL = 5.5 mmol/L; 63 mg/dL = 3.5 mmol/L; 45 mg/dL = 2.5 mmol/L; 72 mg/dL = 4.0 mmol/L.

図 2.7.6.5-4 低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するノルアドレナリン濃度の平均値（SD）（GPHG 試験）

<u>低血糖誘発時及び低血糖から回復時のインスリン及び C ペプチドの反応に関する副次解析</u>

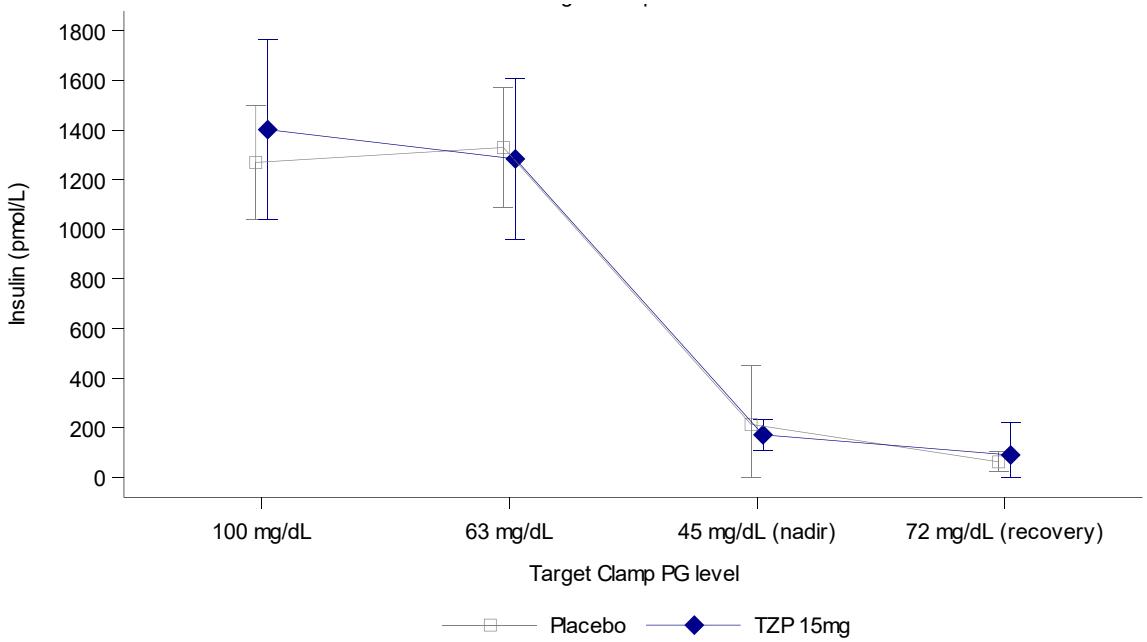
以下のホルモンは、チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して、統計学的に有意に大きな低下を示した。

- 血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 63 mg/dL（3.5 mmol/L）及び 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときのインスリン（表 2.7.6.5-8 及び図 2.7.6.5-5）
- 血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 63 mg/dL（3.5 mmol/L）及び 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたとき、及び 72 mg/dL（4.0 mmol/L）に回復したときの C ペプチド（表 2.7.6.5-9 及び図 2.7.6.5-6）

表 2.7.6.5-8 低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するインスリン濃度の変化量（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo TZP	33 33	60.83 (23.37) -119.55 (23.37)	-180.38 (-242.74, -118.02) [<0.0001]
	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo TZP	32 33	-1053.31 (54.20) -1228.08 (53.61)	-174.77 (-290.34, -59.21) [0.0043]
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo TZP	32 32	-1202.03 (54.99) -1315.89 (54.73)	-113.86 (-227.81, 0.09) [0.0502]

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.



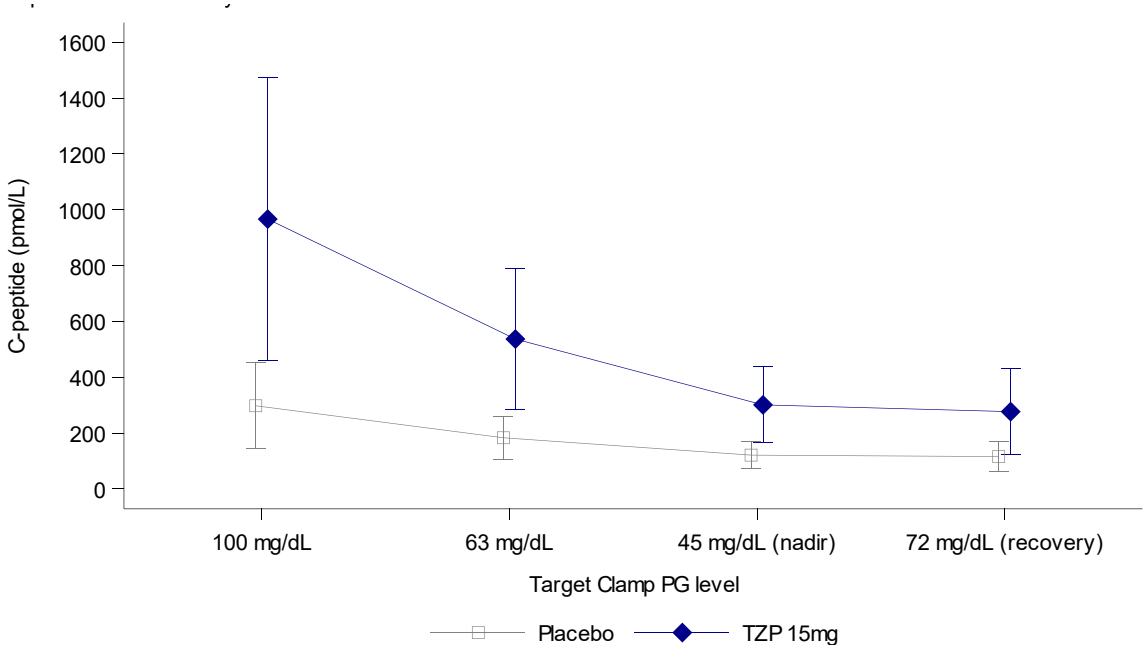
Abbreviations: PG = plasma glucose; TZP = tirzepatide.
PG: 100 mg/dL = 5.5 mmol/L; 63 mg/dL = 3.5 mmol/L; 45 mg/dL = 2.5 mmol/L; 72 mg/dL = 4.0 mmol/L.

図 2.7.6.5-5　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対するインスリン濃度の平均値（SD）（GPHG 試験）

表 2.7.6.5-9　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対する C ペプチド濃度の変化量（GPHG 試験）

Change from target PG of	Change to target PG of	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-Placebo) (95% CI) [P-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo TZP	33 33	-114.16 (36.84) -429.44 (36.84)	-315.27 (-407.45, -223.10) [<0.0001]
	45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo TZP	32 33	-177.69 (51.78) -665.99 (51.09)	-488.31 (-621.25, -355.36) [<0.0001]
	72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo TZP	33 33	-180.06 (52.78) -690.96 (52.78)	-510.89 (-654.01, -367.78) [<0.0001]

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.



Abbreviations: PG = plasma glucose; TZP = tirzepatide.
PG: 100 mg/dL = 5.5 mmol/L; 63 mg/dL = 3.5 mmol/L; 45 mg/dL = 2.5 mmol/L; 72 mg/dL = 4.0 mmol/L.

図 2.7.6.5-6　低血糖誘発及び低血糖からの回復に対する C ペプチド濃度の平均値（SD）（GPHG 試験）

<u>低血糖誘発からの回復にかかる時間に関する副次解析</u>

低血糖誘発から回復するまでにかかる時間は、チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して約 4 分長く、統計学的に有意に長かった（表 2.7.6.5-10）。

表 2.7.6.5-10　低血糖誘発から回復するまでの時間（分）（GPHG 試験）

Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Placebo	31	43.34 (1.29)	4.39 (1.69, 7.08) [0.0023]
TZP	32	47.73 (1.27)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

最低血漿グルコース値を達成した時点を解析モデルに含めて追加解析を実施した。その結果、チルゼパチド群での低血糖から回復にかかる時間は、約 3 分増加したことが示された。チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（表 2.7.6.5-11）。

表 2.7.6.5-11　低血糖誘発から回復するまでの時間（分）に関する追加解析（GPHG 試験）

Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Placebo	31	43.95 (1.23)	3.09 (0.02, 6.17) [0.0488]
TZP	32	47.04 (1.21)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

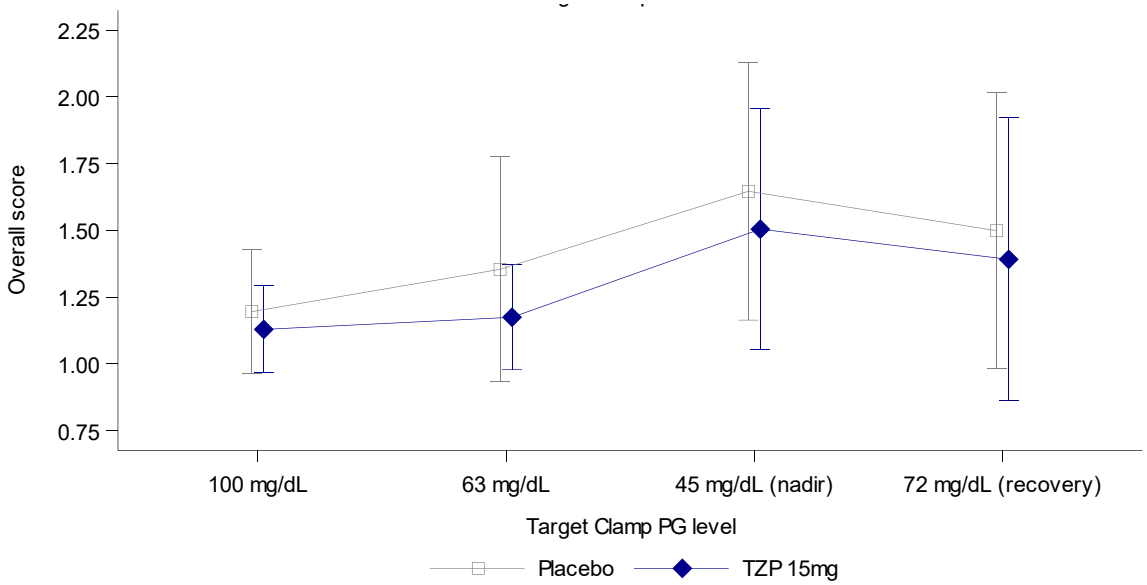
低血糖症状に関する副次解析

血漿グルコース値を 63 mg/dL（3.5 mmol/L）及び 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときの低血糖症状スコア全体の平均値は、チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった（表 2.7.6.5-12 及び図 2.7.6.5-7）。

表 2.7.6.5-12　低血糖誘発時及び低血糖から回復時の低血糖症状スコア（GPHG 試験）

Target PG	Treatment arm	n	LS mean (SE)	Difference in LS means (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
100 mg/dL (5.5 mmol/L)	Placebo	33	1.19 (0.03)	-0.06 (-0.13, 0.00) [0.0505]
	TZP	33	1.13 (0.03)	
63 mg/dL (3.5 mmol/L)	Placebo	33	1.35 (0.06)	-0.18 (-0.31, -0.05) [0.0104]
	TZP	33	1.17 (0.06)	
45 mg/dL (2.5 mmol/L)	Placebo	31	1.68 (0.08)	-0.19 (-0.32, -0.06) [0.0068]
	TZP	33	1.49 (0.08)	
72 mg/dL (4.0 mmol/L)	Placebo	33	1.50 (0.09)	-0.11 (-0.30, 0.08) [0.2302]
	TZP	33	1.38 (0.09)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; PG = plasma glucose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.



Abbreviations: PG = plasma glucose; TZP = tirzepatide.
PG: 100 mg/dL = 5.5 mmol/L; 63 mg/dL = 3.5 mmol/L; 45 mg/dL = 2.5 mmol/L; 72 mg/dL = 4.0 mmol/L.

図 2.7.6.5-7　低血糖誘発時及び低血糖からの回復時の低血糖症状スコアの平均値（SD）（GPHG 試験）

低血糖誘発時と低血糖からの回復時に低血糖を自覚していた被験者の割合は、チルゼパチド群とプラセボ群では統計学的有意差はなかった（GPHG 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.4 項］Table GPHG.5.26）。

バイタルサインに関する副次解析

低血糖誘発時及び低血糖からの回復に対する、仰臥位での平均収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の変化量は、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差はなかった（GPHG 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.4 項］Table GPHG.5.27）。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 42 例全例を、安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡は認められなかった。

本試験中に、重篤な有害事象はチルゼパチド群の 4 例で 4 件認められた。認められた重篤な有害事象（preferred term）は、顔面麻痺、閉塞性膵炎、陰嚢膿瘍、及び椎間板突出であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判断された（表 2.7.6.5-13）。重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を GPHG 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Section 8.1 Narratives for Notable Patients に示す。

＜試験中止に至った有害事象＞

本試験中に、試験中止に至った有害事象はチルゼパチド群で 2 例、プラセボ群で 1 例に認められた。試験中止に至った有害事象はチルゼパチド群で閉塞性膵炎及び悪心が各 1 例、プラセボ群で冠動脈疾患が 1 例であった。このうちチルゼパチド群の悪心が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。試験中止に至った有害事象を発現した被験者の詳細を GPHG 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Section 8.1 Narratives for Notable Patients に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験中に認められた TEAE は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。チルゼパチド群で比較的よく見られた TEAE は、胃腸障害及び食欲減退であった。

チルゼパチド群で 6 例（15%）以上に認められた TEAE は以下の通りであった。

- 胃腸障害
  - 悪心（15 例［38.5%］27 件）
  - 下痢（7 例［17.9%］9 件）
  - 嘔吐（6 例［15.4%］8 件）
  - 消化不良（6 例［15.4%］6 件）
- 頭痛（7 例［17.9%］9 件）
- 食欲減退（6 例［15.4%］6 件）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。チルゼパチド群で比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、胃腸障害及び食欲減退であった。

重症度別及び因果関係別の TEAE の概要を表 2.7.6.5-13 に示す。

表 2.7.6.5-13　重症度別及び因果関係別の TEAE の概要（GPHG 試験）

Population: Safety

Treatment arm	Number of patients [%] with adverse events	Severity	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) All causalities	Related to study treatment
Placebo (N=36)	18 [50.0%]	Mild	31 [16] (44.4%)	8 [6] (16.7%)
		Moderate	9 [7] (19.4%)	1 [1] (2.8%)
		Severe	0 [0] (0.0%)	0 [0] (0.0%)
		Total	40 [18] (50.0%)	9 [6] (16.7%)
TZP 15mg (N=39)	30 [76.9%]	Mild	118 [29] (74.4%)	88 [24] (61.5%)
		Moderate	4 [4] (10.3%)	1 [1] (2.6%)
		Severe	10 [4] (10.3%)	5 [1] (2.6%)
		Total	132 [30] (76.9%)	94 [24] (61.5%)
Overall (N=42)	31 [73.8%]	Mild	149 [30] (71.4%)	96 [24] (57.1%)
		Moderate	13 [11] (26.2%)	2 [2] (4.8%)
		Severe	10 [4] (9.5%)	5 [1] (2.4%)
		Total	172 [31] (73.8%)	103 [24] (57.1%)

Abbreviations: N = number of patients; TZP = tirzepatide
* Only the maximum severity of each adverse event is reported
A TEAE is defined as an event that first occurred or worsened in severity after the first dose.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

すべての TEAE を GPHG 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Table GPHG.8.3 に示す。

本試験中、注目すべき有害事象は 2 例に認められ、いずれもチルゼパチド群で認められた。注目すべき有害事象は以下の通りであった。

- 高度の閉塞性膵炎及び心房細動
- 高度の上腹部痛、嘔吐、悪心、及び失神

注目すべき有害事象の詳細は GPHG 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Table GPHG.5.7 に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

全体的に、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量は、チルゼパチド群とプラセボ群で同様であった。

チルゼパチド群の 1 例で高度の心房細動が認められたが、エノキサパリンナトリウムの皮下投与及びメトプロロール酒石酸塩の静脈内投与による処置の 1 時間後に改善した。

2.7.6.5.3　結論

＜薬力学＞

主要解析では、血漿グルコース値を 100 mg/dL（5.5 mmol/L）から 45 mg/dL（2.5 mmol/L）を目標値として低下させたときのグルカゴン濃度の平均変化量に、チルゼパチド群とプラセボ群で統計学的有意差はなかった。血漿グルコース値が実際に 45 mg/dL（2.5 mmol/L）に到達した被験者のみを対象とした感度分析でも、同様の結果であった。

＜安全性＞

T2D 被験者を対象にチルゼパチド最高用量 15 mg を週 1 回投与したときの忍容性は、全般的に良好であった。本試験中に認められた TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。これらの違いは、主に胃腸障害及び食欲減退の発現割合の違いによるものであり、これらはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬の安全性プロファイル及び終了した第 3 相試験での安全性プロファイルと一致していた。上述に示した以外は、チルゼパチド群とプラセボ群で安全性プロファイルの違いはなかった。

2.7.6.6 I8F-MC-GPGU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.5 項）

標題

A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on Energy Expenditure and Food Intake in Obese Subjects

2.7.6.6.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2020 年 7 月 9 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 5 月 26 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜薬力学＞ チルゼパチドを 18 週間（±1 週間）投与したときの睡眠時代謝率（sleep metabolic rate：SMR）への効果をプラセボ投与と比較すること	呼吸チャンバー（ルームカロリーメータによる測定）で測定した SMR のベースラインから投与 18 週時までの変化量
副次目的	
＜薬力学＞ 以下の項目について、チルゼパチドを 18 週間（±1 週間）投与したときのプラセボ投与に対する効果を評価すること	
• 食欲及び食事摂取量	• 食欲の視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）及びレトロスペクティブな VAS のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 自由摂取の食事試験により評価した食事摂取量のベースラインから投与 18 週時までの変化量
• エネルギー消費	• 24 時間エネルギー消費のベースラインから投与 18 週時までの変化量
• 基質酸化率	• 24 時間呼吸商のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 睡眠時呼吸商のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 24 時間呼吸商が 0.8 未満の期間のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • タンパク質、脂質、及び炭水化物の各酸化物のベースラインから投与 18 週時までの変化量

目的	評価項目
• 体重及び体組成	• 体重のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 除脂肪量のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 体脂肪量のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 体脂肪率のベースラインから投与 18 週時までの変化量
• 脂質代謝	• 空腹時及び標準混合食負荷試験（standardized mixed meal tolerance test：sMMTT）実施中に評価したトリグリセリド、コレステロール、低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）、超低比重リポタンパク（very low-density lipoprotein：VLDL）、及び高比重リポタンパク（high-density lipoprotein：HDL）コレステロール、遊離脂肪酸、グリセロール、β-ヒドロキシ酪酸、及びアシルカルニチンのベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 空腹時及び sMMTT 実施中のアポリポタンパク（apolipoprotein：Apo）B-48、ApoB-100、ApoC-III、及びリポタンパクリパーゼ（lipoprotein lipase：LPL）のベースラインから投与 18 週時までの変化量 • 空腹時インスリン様成長因子結合タンパク質（insulin-like growth factor binding protein ：IGFBP）1 及び 2 濃度、並びに空腹時及び sMMTT 実施中のレプチン及びアディポネクチン（脂肪組織ホルモン）のベースラインから投与 18 週時までの変化量
• インスリン感受性	• 空腹時インスリン抵抗性（Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance［HOMA2］法により測定［HOMA2-IR］）及び sMMTT 実施中の食後インスリン感受性 index（Matsuda、oral glucose insulin sensitivity［OGIS］及び Stumvoll）のベースラインから投与 18 週時までの変化量
• グルコース調節	• 空腹時及び sMMTT 実施中の食後のグルコースのベースラインから投与 18 週時までの変化量 • ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）のベースラインから投与 18 週時までの変化量

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGU［GPGU］試験）は代謝障害を有するが 2 型糖尿病（Type 2 Diabetes：T2D）を有しない肥満被験者を対象とした単施設、無作為化、治験依頼者、評価者、及び被験者盲検、プラセボ対照、並行群間、第 1 相試験であった。

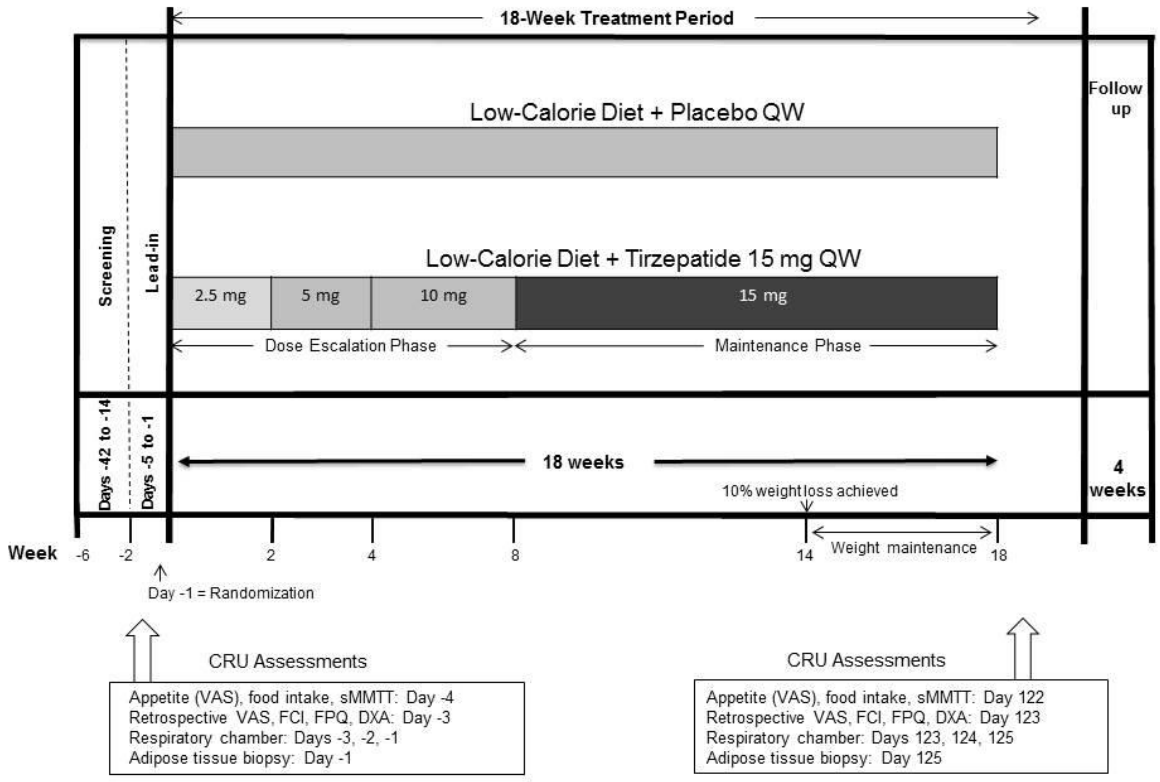
＜スクリーニング期間及び導入期間＞

被験者の適格性は、スクリーニング来院時に評価され、導入期間の来院時に確認された。スクリーニング手順は導入期間の 4 週間前以内に実施され、導入期間の来院は無作為化の 2 週間前以内であった。

ベースライン時の評価は実施医療機関で無作為化前に実施された。被験者を週 1 回投与でのチルゼパチド 15 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。

本試験の試験期間は約 29 週間であり、以下の 4 つの期間で構成された（図 2.7.6.6-1）。

- スクリーニング期間：4 週間
- 導入期間：2 週間
- 投与期間：18 週間 ± 1 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間



Abbreviations: CRU = clinical research unit; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; FCI = Food Craving Inventory; FPQ = Food Preference Questionnaire; QW = once weekly; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; VAS = visual analog scale.

図 2.7.6.6-1　試験デザイン（GPGU 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

チルゼパチド又はプラセボは　　*製剤B[注)]　　を用いて腹壁の皮下組織に投与した。注射部位は、腹壁上の 4 つの部位（左右上腹部、左右下腹部）の間で毎週変更した。

チルゼパチドは以下のとおりに漸増し、漸増後の 1 回あたりの投与量は 15 mg に達した。

- 2.5 mg 週 1 回 2 週間投与
- 5 mg 週 1 回 2 週間投与
- 10 mg 週 1 回 4 週間投与
- 15 mg 週 1 回約 10 週間投与

被験者数

計画例数	約 46 例が試験を完了するよう、最大 56 例を組入れ
無作為化例数	55 例
治験薬の投与例数	55 例
試験完了例数	48 例

主な選択基準

- 18 歳以上 60 歳以下の、男性又は女性
- Body mass index（BMI）が 30 kg/m^2 以上 45 kg/m^2 以下である者
- スクリーニング時の既往歴、身体所見、及び臨床検査より糖尿病が認められない者
- 事前に規定された代謝障害を 1 つ以上有する者
- スクリーニング前 1 ヵ月以内に食事による体重減少の取り組みに失敗している者又は体重が 3 kg 超増加している者

すべての選択除外基準を GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜ルームカロリーメータによる測定＞

導入期間及び投与 18 週時に 2 日間かけ 23 時間の呼吸チャンバーでのルームカロリーメータによる測定を実施した。呼吸チャンバー内では被験者は日中起きている必要があった。消灯時刻は 22:30 ごろであり、被験者は 6:15 に起床した。

23 時間の評価期間中、全尿を回収し、運動記録装置を使用して活動量を記録した。

2 日間の滞在期間の初日に、最初の 7 時間のエネルギー消費を算出し、それを基に 24 時間エネルギー消費を予測した。1 日カロリー摂取量を 24 時間エネルギー消費の予測値と等しくするため、夕食で提供されるカロリー量を調節した。翌日、初日と正確に同じカロリー量の食事を摂取した。

総二酸化炭素生成量（total carbon dioxide production：VCO_2）及び総酸素消費量（total oxygen consumption：VO_2）を 1 分間隔で測定し、以下の算出に使用した。

- SMR（kcal/day）
- エネルギー消費（kcal/min）
- 24 時間呼吸商
- 睡眠時呼吸商

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる　　＊新薬承認情報提供時に置き換え

- 基質酸化率
  - タンパク質酸化率（g/day）
  - 脂質酸化率（g/day）
  - 炭水化物酸化率（g/day）

＜薬物動態＞

薬物動態（PK）濃度を要約した。PK パラメータは算出せず、統計解析も実施しなかった。

＜薬力学＞

SMR は投与を因子、ベースラインの SMR 及び除脂肪量及び体脂肪量のベースラインから投与 18 週時までの変化量を共変量とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いて解析した。統計学的推定では、プラセボ及びチルゼパチドの SMR の最小二乗平均値及び標準誤差、並びにプラセボに対するチルゼパチドの推定群間差、対応する両側 95%信頼区間及び p 値を算出した。

代謝適応の評価では、投与 18 週時の SMR の予測のために ANCOVA モデルでベースラインの SMR を使用し、残差 SMR は測定された SMR とモデルで予測された SMR との差より算出した。

食欲の VAS スコアパラメータ（全体及び 8 つの個別パラメータ）は ANCOVA を用いて解析した。経時プロットは投与群別に作成した。食事摂取量（昼食、夕食、及び昼食と夕食の合計）は ANCOVA を用いて解析した。24 時間エネルギー消費は主要評価項目の SMR と同様に ANCOVA モデルで解析した。呼吸商パラメータは ANCOVA を用いて解析した。脂質、タンパク質、及び炭水化物の各酸化物は 24 時間エネルギー消費に基づいて調整し、ANCOVA を用いて解析した。平均体重の各来院時のプロット及びベースラインからの平均変化量の推移を投与群別に作成した。体重は繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measure：MMRM）を用いて解析した。除脂肪量（kg）、体脂肪量（kg）、及び体脂肪率（脂肪の総領域%）は ANCOVA を用いて解析した。ベースライン時及び投与 18 週時の sMMTT 実施前の空腹時脂質代謝パラメータは MMRM を用いて解析した。sMMTT 実施中の脂質代謝パラメータについて、0 時間から 4 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-4}）及び 0 時間から 4 時間までの上昇曲線下面積（$iAUC_{0-4}$）は ANCOVA を用いて解析した。なお、アシルカルニチン、ApoB-48、及び ApoB-100 のデータは治験総括報告書用の解析に利用できなかった。インスリン感受性 index は ANCOVA を用いて解析した。空腹時及び食後のグルコース調節のパラメータは ANCOVA を用いて解析した。血清グルコース値の経時プロットは投与群別に作成した。HbA1c は MMRM を用いて解析した。

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象の一覧表を作成した。すべての treatment-emergent adverse event（TEAE）、10 例以上で報告された TEAE、投与群別、重症度別、及び治験薬との関連性別の TEAE の記述統計量を示した。有害事象は MedDRA version 22.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した有害事象と定義した。進行中の既往を含めベースライン期間の各有害事象の最悪重症度をベー

スラインの重症度として使用した。COVID-19 と関連のある有害事象を発現した被験者の一覧表を作成した。低血糖関連事象及び注射部位反応の一覧表を作成し、投与群別に要約した。過敏症関連事象の一覧表を作成した。臨床検査パラメータは生化学的検査、カルシトニン、及び血液学的検査データ及びベースラインからの変化量について投与群及び来院時点別の記述統計量を算出した。また、基準値外の生化学的検査、カルシトニン、血液学的検査、及び尿検査データの一覧表を作成した。

注目すべき有害事象の解析を含む詳細は、GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）統計解析計画書第 1 版を参照のこと。

2.7.6.6.2　試験成績

被験者集団

55 例が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。48 例が試験を完了した。試験を中止した 7 例の中止理由を以下に示す。

- 有害事象
  - チルゼパチド 15 mg 群の 1 例は TEAE の悪心により投与 10 週時に試験を中止した。
- 同意撤回
  - プラセボ群の 1 例はスケジュールの不都合を訴え投与 11 週時に試験を中止した。
  - プラセボ群の 1 例はスケジュールの不都合を訴え投与 18 週時に試験を中止した。
- 医師の判断
  - プラセボ群の 1 例は定められた期間内に試験を完了できず投与 17 週時に試験を中止した。
  - チルゼパチド 15 mg 群の 1 例は試験の要求事項を満たさず投与 7 週時に試験を中止した。
  - チルゼパチド 15 mg 群の 1 例は待機的手術のため投与 14 週時に試験を中止した。
- 追跡不能
  - プラセボ群の 1 例は投与 14 週時以降に追跡不能となった。

試験中止例の詳細は GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）Section 8.1 に示す。

被験者集団の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

ベースラインの人口統計学的及び臨床的な特性の平均値は投与群間で類似していた。

- 83.6%が女性
- 年齢の範囲は 20～59 歳
- Day -1 の BMI の範囲は 29.2～44.9 kg/m^2

薬物動態及び薬力学特性の結果

＜薬物動態＞

チルゼパチドのトラフ濃度の幾何平均値は、チルゼパチド 5 mg 投与 2 週間後に 392.8 ng/mL、チルゼパチド 15 mg 投与 9 週間後に 1081.5 ng/mL であった。

＜薬力学＞

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 55 例全例を薬力学の解析に含めた。

睡眠時代謝率

SMR の平均値はベースラインから投与 18 週時までに減少し、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較してより減少した。SMR のベースラインからの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-210 kcal/day、プラセボ群で-88 kcal/day であった（表 2.7.6.6-1）。

ベースラインの SMR 並びに除脂肪量及び体脂肪量のベースラインからの変化量を共変量としたモデルによる主解析では、SMR のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。SMR のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-135 kcal/day、プラセボ群で-154 kcal/day であった（表 2.7.6.6-1）。

投与 18 週時の代謝適応は、SMR の実測値とモデル予測値の差である残差 SMR により評価した。SMR の予測モデルにはベースラインの除脂肪量及び体脂肪量、年齢、並びに性別を使用し、予測を実施した。

SMR の代謝適応解析では、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.6-2）。

表 2.7.6.6-1　SMR（kcal/day）のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	**n**	**Mean (SD)**	
Absolute change			
Placebo	24	-88.08 (108.31)	
Tirzepatide 15 mg	21	-210.43 (100.63)	
Treatment arm	**n**	**LS mean (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo)(95% CI) [p-value]**
ANCOVA model: ΔSMR at Week 18 = Baseline SMR + Treatment + ΔFFM + ΔFM + Random Error			
Placebo	24	-154.36 (19.69)	19.68 (-50.36, 89.72) [0.5733]
Tirzepatide 15 mg	21	-134.68 (21.62)	
ANCOVA model: ΔSMR at Week 18 = Baseline SMR + Treatment + ΔDXA Weight + Random Error			
Placebo	24	-136.13 (21.36)	-19.40 (-93.92, 55.13) [0.6020]
Tirzepatide 15 mg	21	-155.52 (23.39)	

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; FFM = fat-free mass; FM = fat-mass; LS = least squares; n = number of observations; SD = standard deviation; SE = standard error; SMR = sleep metabolic rate; TZP = tirzepatide.

表 2.7.6.6-2　投与 18 週時の残差 SMR のモデル予測値（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic

Parameter	ANCOVA/ANOVA model equation, R^2	Treatment arm	N	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Baseline Sleep metabolic rate (kcal/day)[a]	Baseline SMR = 878.12 + Baseline FFM(13.50) + Baseline FM(6.51) + Age(-1.11) + Sex(-259.93), R^2 = 0.722		55			
Residual Sleep metabolic rate (kcal/day)[b]	Residual SMR = -47.28 + Treatment(0.25)	Placebo	24	-47.28 (23.90)		
		TZP 15mg	21	-47.03 (25.55)	0.25	(-70.30, 70.79) [0.9944]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; FM = fat-mass; FFM = fat-free mass; n = number of observations; SE = standard error; SMR = sleep metabolic rate; TZP = tirzepatide
[a]ANCOVA model: Baseline SMR = Baseline FFM + Baseline FM + Age + Sex(1=Female; 0=Male) + Random Error
[b]ANOVA model: Residual SMR = Treatment(1=TZP; 0=Placebo) + Random Error
Residual SMR = SMR measured at Week 18 − SMR predicted at Week 18 using baseline model equation
Baseline is defined as the mean of the nonmissing measurements at Days -3 and -2 (two 23-hr sessions)
Fat Mass = DXA Region Fat (%)/100 * DXA Weight; Fat Free Mass = DXA Weight − Fat Mass

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

24 時間エネルギー消費

24 時間エネルギー消費の平均値はベースラインから投与 18 週時までに減少し、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較してより減少した。24 時間エネルギー消費のベースラインからの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-417 kcal/day、プラセボ群で-195 kcal/day であった（表 2.7.6.6-3）。

ベースラインの 24 時間エネルギー消費並びに除脂肪量及び体脂肪量のベースラインからの変化量を共変量としたモデルによる解析では、24 時間エネルギー消費のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。24 時間エネルギー消費のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-300 kcal/day、プラセボ群で-297 kcal/day であった（表 2.7.6.6-3）。

24 時間エネルギー消費の代謝適応解析では、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.6-4）。

表 2.7.6.6-3　24 時間エネルギー消費（kcal/day）のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	**n**	**Mean (SD)**	
Absolute change			
Placebo	24	-194.54 (149.17)	
Tirzepatide 15 mg	21	-417.00 (171.75)	
Treatment arm	**n**	**LS mean (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo)(95% CI) [p-value]**
ANCOVA model: ΔEE at Week 18 = Baseline EE + Treatment + ΔFFM + ΔFM + Random Error			
Placebo	24	-296.85 (27.67)	-3.22 (-102.65, 96.20) [0.9481]
Tirzepatide 15 mg	21	-300.07 (30.44)	
ANCOVA model: ΔEE at Week 18 = Baseline EE + Treatment + ΔDXA Weight + Random Error			
Placebo	24	-270.23 (30.24)	-60.28 (-166.93, 46.38) [0.2604]
Tirzepatide 15 mg	21	-330.50 (33.17)	

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; EE = energy expenditure; FFM = fat-free mass; FM = fat-mass; LS = least squares; n = number of observations; SD = standard deviation; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

表 2.7.6.6-4　投与 18 週時の 24 時間エネルギー消費のモデル予測値（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic

Parameter	ANCOVA/ANOVA model equation, R^2	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Baseline 24-hour energy expenditure (kcal/day)[a]	Baseline EE = 788.49 + Baseline FFM(23.80) + Baseline FM(6.87) + Age(1.58) + Sex(-241.49), R^2 = 0.772		55			
Residual 24-hour energy expenditure (kcal/day)[b]	Residual EE = -114.90 + Treatment(-94.09)	Placebo	24	-114.90 (34.03)		
		TZP 15mg	21	-208.98 (36.38)	-94.09	(-194.54, 6.36) [0.0657]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; EE = energy expenditure; FM = fat-mass; FFM = fat-free mass; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
[a]ANCOVA model: Baseline EE = Baseline FFM + Baseline FM + Age + Sex(1=Female; 0=Male) + Random Error
[b]ANOVA model: Residual EE = Treatment(1=TZP; 0=Placebo) + Random Error
Residual EE = EE measured at Week 18 − EE predicted at Week 18 using baseline model equation
Baseline is defined as the mean of the nonmissing measurements at Days -3 and -2 (two 23-hr sessions)
Fat Mass = DXA Region Fat (%)/100 * DXA Weight; Fat Free Mass = DXA Weight − Fat Mass

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

呼吸商

24 時間呼吸商（VO_2 に対する VCO_2 の比）の解析では、呼吸商のベースラインからの投与 18 週時までの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。24 時間呼吸商のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-0.030、プラセボ群で 0.005 であった（表 2.7.6.6-5）。

睡眠時呼吸商（睡眠時 VO_2 に対する睡眠時 VCO_2 の比）のベースラインからの投与 18 週時までの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。睡眠時呼吸商のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-0.028、プラセボ群で-0.001 であった（表 2.7.6.6-5）。

24 時間呼吸商が 0.8 未満の期間のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した。24 時間呼吸商が 0.8 未満の期間のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で 254 分、プラセボ群で 2.6 分であった（表 2.7.6.6-5）。

表 2.7.6.6-5　呼吸商パラメータのベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic
Timepoint: Week 18

Parameter	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
24-hour respiratory quotient (ratio)	Placebo	24	0.005 (0.005)		
	TZP 15mg	21	-0.030 (0.006)	-0.034	(-0.051, -0.018) [<.0001]
Sleep respiratory quotient (ratio)	Placebo	24	-0.001 (0.006)		
	TZP 15mg	21	-0.028 (0.006)	-0.028	(-0.045, -0.010) [0.0031]
Duration of respiratory quotient <0.8 (min)	Placebo	24	2.55 (43.97)		
	TZP 15mg	21	254.44 (47.14)	251.89	(119.09, 384.69) [0.0004]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
ANCOVA model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Random Error
Baseline is defined as the mean of the nonmissing measurements of Day -3 and Day -2 (two 23-hr sessions)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

タンパク質、脂質、及び炭水化物の酸化率

タンパク質及び炭水化物酸化率のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。タンパク質酸化率のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-7.00 g/day、プラセボ群で-0.14 g/day であった。炭水化物酸化率のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-22.42 g/day、プラセボ群で 4.23 g/day であった（表 2.7.6.6-6）。

脂肪酸化率のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した。脂肪酸化率のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で 12.83 g/day、プラセボ群で-1.64 g/day であった（表 2.7.6.6-6）。

表 2.7.6.6-6　タンパク質、脂質、及び炭水化物の酸化率のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic
Timepoint: Week 18

Parameter	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Adjusted protein oxidation (g/day)	Placebo	24	-0.14 (1.23)		
	TZP 15mg	21	-7.00 (1.32)	-6.87	(-10.51, -3.22) [0.0005]
Adjusted fat oxidation (g/day)	Placebo	24	-1.64 (2.15)		
	TZP 15mg	21	12.83 (2.30)	14.48	(8.02, 20.93) [<.0001]
Adjusted carbohydrate oxidation (g/day)	Placebo	24	4.23 (4.24)		
	TZP 15mg	21	-22.42 (4.54)	-26.64	(-39.46, -13.83) [0.0001]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; EE = energy expenditure; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
ANCOVA model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Random Error
Adjusted oxidation rate (g/day) = oxidation rate (g/day) / 24-hour EE (kcal/day) * 1000 (kcal/day)
Baseline is defined as the mean of the nonmissing measurements of Day -3 and Day -2 (two 23-hr sessions)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

食欲及び食事摂取量

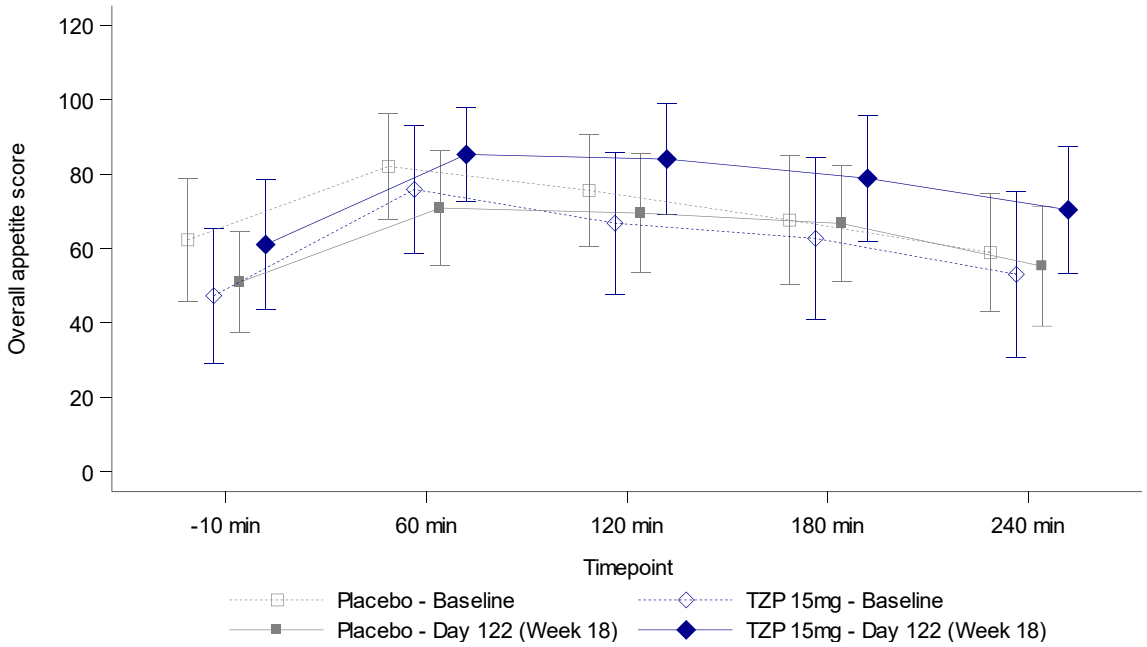
食欲の VAS

空腹時及び sMMTT 実施中の全体の食欲スコアのベースラインから投与 18 週時までの平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加し、食欲の減少を示した。空腹時の全体の食欲スコアのベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で 8.08 mm、プラセボ群で-3.07 mm であった。食事 240 分後の全体の食欲スコアのベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で 15.53 mm、プラセボ群で-1.66 mm であった（表 2.7.6.6-7、図 2.7.6.6-2）。

表 2.7.6.6-7　sMMTT 実施中の全体の食欲 VAS スコア（mm）のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	n baseline/ Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
10 minutes before sMMTT (fasted)				
Placebo	28/24	62.3	-3.07 (3.29)	11.16 (1.53, 20.79) [0.0241]
Tirzepatide 15 mg	27/24	47.3	8.08 (3.29)	
60 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/23	82.1	-7.95 (2.83)	15.56 (7.45, 23.67) [0.0004]
Tirzepatide 15 mg	27/23	75.9	7.61 (2.83)	
120 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/23	75.6	-1.99 (3.01)	16.67 (8.00, 25.33) [0.0004]
Tirzepatide 15 mg	27/23	66.8	14.68 (3.01)	
180 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/24	67.7	1.19 (2.82)	13.36 (5.21, 21.51) [0.0019]
Tirzepatide 15 mg	27/23	62.7	14.55 (2.88)	
240 minutes after sMMTT start				
Placebo	28/24	58.9	-1.66 (3.13)	17.19 (8.13, 26.25) [0.0004]
Tirzepatide 15 mg	27/23	53.1	15.53 (3.19)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations at Week 18; SE = standard error; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; TZP = tirzepatide.

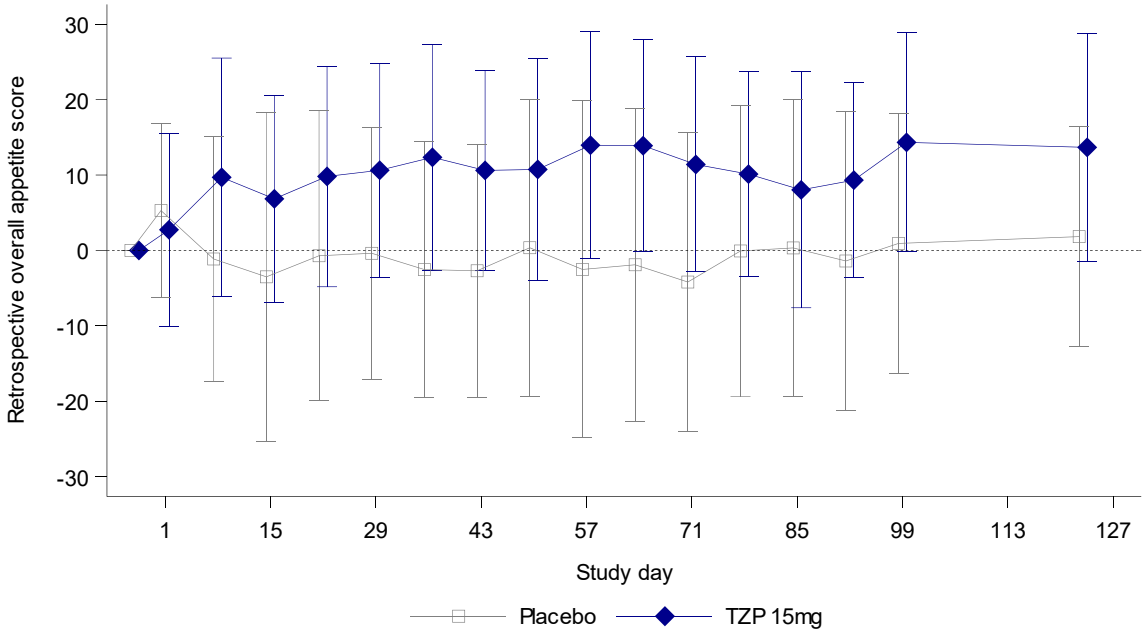


Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Baseline is defined as the Day -4 assessment (time matched Day -4)

図 2.7.6.6-2　ベースライン及び投与 18 週時の sMMTT 実施中の全体の食欲 VAS スコア（mm）の平均値（± SD）（GPGU 試験）

レトロスペクティブな食欲の VAS

レトロスペクティブな全体の食欲スコアのベースラインからの平均変化量は、投与 1 週以降のほぼすべての時点でチルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加し、食欲の減少を示した。レトロスペクティブな全体の食欲スコアのベースラインから投与 18 週時までの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で 13.25 mm、プラセボ群で-1.13 mm であった（図 2.7.6.6-3）。



Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Baseline is defined as the Day -3

図 2.7.6.6-3　レトロスペクティブな全体の食欲 VAS スコア（mm）のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量（± SD）（GPGU 試験）

自由摂取の食事試験中の食事摂取量

昼食、夕食、及び昼食と夕食の合計での食事摂取量及び摂取熱量のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。昼食と夕食の合計での摂取熱量のベースラインから投与 18 週時までの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-914.51 kcal、プラセボ群で-58.57 kcal であった（表 2.7.6.6-8）。

表 2.7.6.6-8　自由摂取の食事試験での食事摂取量（g）及び熱量（kcal）のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	n baseline /Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Total amount of food intake (lunch)				
Placebo	28/24	136.19	10.86 (8.32)	-67.63 (-91.35, -43.91) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	138.91	-56.77 (8.32)	
Total amount of calories (lunch)				
Placebo	28/24	664.10	59.53 (42.15)	-344.64 (-464.77, -224.51) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	682.41	-285.11 (42.15)	
Total amount of food intake (dinner)				
Placebo	28/24	224.33	-20.03 (10.39)	-101.60 (-131.31, -71.88) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	223.37	-121.62 (10.39)	

Treatment arm	n baseline /Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Total amount of calories (dinner)				
Placebo	28/24	1177.78	-116.18 (58.11)	-515.14 (-681.17, -349.11) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	1190.09	-631.32 (58.11)	
Total amount of food intake (lunch and dinner)				
Placebo	28/24	360.51	-9.59 (15.11)	-168.39 (-211.56, -125.22) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	362.28	-177.98 (15.11)	
Total amount of calories (lunch and dinner)				
Placebo	28/24	1841.88	-58.57 (82.29)	-855.94 (-1090.87, -621.02) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/24	1872.50	-914.51 (82.29)	

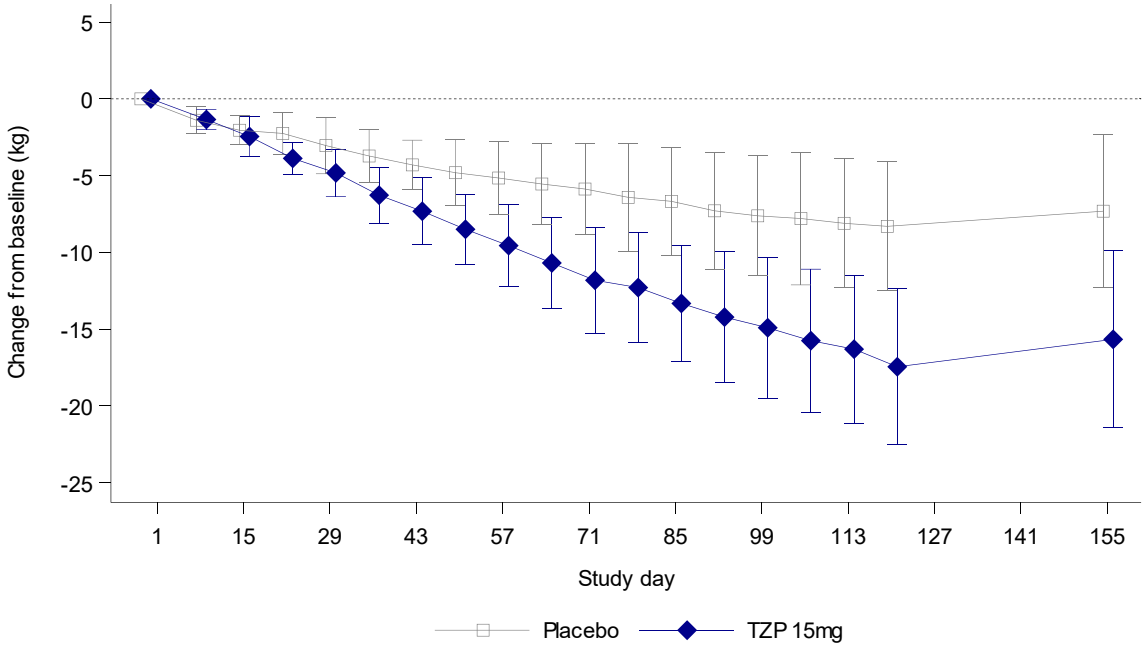
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

体重

体重の平均値はベースラインから経時的に減少し、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較してより減少した。投与 18 週時の体重変化率はチルゼパチド 15 mg 群で-17.02%、プラセボ群で-8.04%であった（表 2.7.6.6-10）。

体重のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。体重のベースラインから投与 18 週時までの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-16.7 kg、プラセボ群で-8.3 kg であった（表 2.7.6.6-9、図 2.7.6.6-4）。

投与 18 週時の体重減少が目標範囲内（-10%±2%）であったチルゼパチド 15 mg 群の被験者はいなかったが、体重減少が目標より多かった被験者は 95.8%、少なかった被験者は 4.2%であった。投与 18 週時の体重減少が目標範囲内であったプラセボ群の被験者は 40.0%、目標より体重減少が多かった被験者は 8.0%、少なかった被験者は 52.0%であった（表 2.7.6.6-10）。



Abbreviations: TZP = tirzepatide.
Baseline is defined as the Day -1 assessment

図 2.7.6.6-4　体重のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量（± SD）（GPGU 試験）

表 2.7.6.6-9　体重（kg）のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic

Timepoint	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Day 8 (Week 2), Predose	Placebo	28	-1.39 (0.14)		
	TZP 15mg	27	-1.35 (0.14)	0.04	(-0.36, 0.44) [0.8482]
Day 15 (Week 3), Predose	Placebo	27	-2.04 (0.20)		
	TZP 15mg	27	-2.45 (0.20)	-0.41	(-0.97, 0.15) [0.1483]
Day 22 (Week 4), Predose	Placebo	28	-2.24 (0.21)		
	TZP 15mg	27	-3.88 (0.22)	-1.64	(-2.25, -1.02) [<.0001]
Day 29 (Week 5), Predose	Placebo	28	-3.04 (0.30)		
	TZP 15mg	27	-4.83 (0.31)	-1.79	(-2.65, -0.93) [0.0001]
Day 36 (Week 6), Predose	Placebo	28	-3.72 (0.34)		
	TZP 15mg	26	-6.09 (0.34)	-2.38	(-3.34, -1.41) [<.0001]
Day 43 (Week 7), Predose	Placebo	28	-4.29 (0.34)		
	TZP 15mg	27	-7.32 (0.35)	-3.03	(-4.01, -2.05) [<.0001]
Day 50 (Week 8), Predose	Placebo	28	-4.80 (0.43)		
	TZP 15mg	26	-8.25 (0.44)	-3.45	(-4.67, -2.22) [<.0001]

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
MMRM Model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Time + Treatment*Time + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect.
An unstructured covariance structure was used to model the correlation between a participant's observations across days.
Baseline is defined as the Day -1 assessment

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 3

Population: Pharmacodynamic

Timepoint	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]

Population: Pharmacodynamic

Timepoint	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Day 57 (Week 9), Predose	Placebo	27	-5.07 (0.49)		
	TZP 15mg	26	-9.30 (0.50)	-4.23	(-5.63, -2.83) [<.0001]
Day 64 (Week 10), Predose	Placebo	28	-5.54 (0.55)		
	TZP 15mg	26	-10.39 (0.56)	-4.85	(-6.41, -3.28) [<.0001]
Day 71 (Week 11), Predose	Placebo	28	-5.87 (0.62)		
	TZP 15mg	25	-11.38 (0.64)	-5.52	(-7.31, -3.73) [<.0001]
Day 78 (Week 12), Predose	Placebo	26	-6.32 (0.69)		
	TZP 15mg	25	-11.82 (0.70)	-5.50	(-7.48, -3.53) [<.0001]
Day 85 (Week 13), Predose	Placebo	27	-6.69 (0.71)		
	TZP 15mg	25	-12.84 (0.72)	-6.15	(-8.18, -4.12) [<.0001]
Day 92 (Week 14), Predose	Placebo	27	-7.32 (0.79)		
	TZP 15mg	25	-13.67 (0.80)	-6.35	(-8.61, -4.09) [<.0001]
Day 99 (Week 15), Predose	Placebo	26	-7.55 (0.81)		
	TZP 15mg	23	-14.37 (0.83)	-6.82	(-9.15, -4.48) [<.0001]

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
MMRM Model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Time + Treatment*Time + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect.
An unstructured covariance structure was used to model the correlation between a participant's observations across days.
Baseline is defined as the Day -1 assessment

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]

Population: Pharmacodynamic

Timepoint	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Day 106 (Week 16), Predose	Placebo	26	-7.65 (0.87)		

Population: Pharmacodynamic

Timepoint	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
	TZP 15mg	24	-15.06 (0.89)	-7.40	(-9.90, -4.90) [<.0001]
Day 113 (Week 17), Predose	Placebo	26	-8.00 (0.87)		
	TZP 15mg	24	-15.65 (0.89)	-7.65	(-10.14, -5.16) [<.0001]
Days 120-125 (Week 18)*	Placebo	25	-8.26 (0.90)		
	TZP 15mg	24	-16.73 (0.92)	-8.47	(-11.04, -5.90) [<.0001]

Abbreviations: CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
MMRM Model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Time + Treatment*Time + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect.
An unstructured covariance structure was used to model the correlation between a participant's observations across days.
* The average of nonmissing body weight measurements at Days 120, 123-125 is calculated.
Baseline is defined as the Day -1 assessment

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 3 of 3

表 2.7.6.6-10　体重のベースラインから投与 18 週時までの変化率及び投与 18 週時の体重減少の発現割合（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic

Parameter		Placebo (N=28)	TZP 15mg (N=27)
Percent change from baseline in body weight at Week 18	Mean	-8.04	-17.02
	SD	3.28	4.40
	Median	-7.85	-17.42
	Minimum	-16.9	-27.5
	Maximum	-1.1	-7.7
	n	25	24
Number of participants with available body weight both at baseline and Week 18	n	25	24
Body weight reduction:			
<8%	n (%)	13 (52.0%)	1 (4.2%)
8-12%	n (%)	10 (40.0%)	0 (0.0%)
>12%	n (%)	2 (8.0%)	23 (95.8%)

Abbreviations: N = number of participants; n = number of observations; SD = standard deviation;
TZP = tirzepatide
Baseline is defined as the mean of the Day -1 assessments

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

体組成

除脂肪量及び体脂肪量のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。

除脂肪量のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-5.73 kg、プラセボ群で-1.64 kg であった。

体脂肪量のベースラインからの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-11.83 kg、プラセボ群で-6.75 kg であった（表 2.7.6.6-11）。

表 2.7.6.6-11　体組成のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic
Timepoint: Day 123 (Week 18)

Parameter	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Body fat-free mass (kg)	Placebo	24	-1.64 (0.36)		
	TZP 15mg	24	-5.73 (0.36)	-4.08	(-5.12, -3.05) [<.0001]
Body fat mass (kg)	Placebo	24	-6.75 (0.65)		
	TZP 15mg	24	-11.83 (0.65)	-5.08	(-6.93, -3.22) [<.0001]
Percentage of body fat mass (%)	Placebo	24	-3.12 (0.36)		
	TZP 15mg	24	-4.26 (0.36)	-1.14	(-2.16, -0.11) [0.0304]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide
ANCOVA model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Random Error
Baseline is defined as Day -3 assessment
Fat Mass = DXA Region Fat (%)/100 * DXA Weight; Fat Free Mass = DXA Weight – Fat Mass

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

空腹時及び食後の脂質代謝パラメータ

解析結果は以下のとおりであった。

- トリグリセリド及び VLDL コレステロールの空腹時濃度、sMMTT 実施中の AUC 及び iAUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（表 2.7.6.6-12、表 2.7.6.6-13）。
- HDL コレステロール及び ApoC-III の空腹時濃度、sMMTT 実施中の AUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。HDL コレステロールの iAUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加し、ApoC-III の iAUC では、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.6-12、表 2.7.6.6-13）。
- β-ヒドロキシ酪酸の空腹時濃度のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した（表 2.7.6.6-12）。β-ヒドロキシ酪酸の sMMTT 実施中の AUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められず、β-ヒドロキシ酪酸の iAUC では、統計学的に有意に減少した。
- LPL 及びグリセロールの空腹時濃度及び sMMTT 実施中の AUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。LPL の iAUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められず、グリセロールの iAUC の平均変化量では、統計学的に有意に増加した。
- コレステロール及び LDL コレステロールの空腹時濃度及び sMMTT 実施中の AUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。コレステロールの iAUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められず、LDL コレステロールの iAUC の平均変化量では、統計学的に有意に増加した（表 2.7.6.6-12）。
- 遊離脂肪酸の空腹時濃度及び sMMTT 実施中の iAUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。遊離脂肪酸の sMMTT 実施中の AUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-12　空腹時の脂質代謝及び脂肪組織ホルモンパラメータ（SI 単位）のベースラインからの変化量（GPGU 試験）

Triglyceride (mmol/L)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	28	1.174	
Tirzepatide 15 mg	27	1.471	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo)(95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	28	-0.23 (0.07)	0.00 (-0.20, 0.20) [0.9870]
Tirzepatide 15 mg	27	-0.23 (0.07)	
Week 9			
Placebo	27	-0.17 (0.06)	-0.12 (-0.29, 0.05) [0.1657]
Tirzepatide 15 mg	26	-0.29 (0.06)	
Week 18			
Placebo	24	-0.17 (0.06)	-0.22 (-0.38, -0.06) [0.0091]
Tirzepatide 15 mg	24	-0.39 (0.06)	
Cholesterol (mmol/L)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	28	4.536	
Tirzepatide 15 mg	27	4.473	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	28	0.17 (0.12)	-0.30 (-0.64, 0.04) [0.0867]
Tirzepatide 15 mg	27	-0.13 (0.12)	
Week 9			
Placebo	27	0.32 (0.13)	-0.38 (-0.74, -0.01) [0.0438]
Tirzepatide 15 mg	26	-0.06 (0.13)	
Week 18			
Placebo	24	-0.03 (0.11)	-0.19 (-0.51, 0.13) [0.2407]
Tirzepatide 15 mg	24	-0.22 (0.11)	
VLDL cholesterol (mmol/L)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	28	0.539	
Tirzepatide 15 mg	26	0.620	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	28	-0.11 (0.03)	-0.01 (-0.09, 0.07) [0.8109]
Tirzepatide 15 mg	25	-0.12 (0.03)	
Week 9			
Placebo	27	-0.08 (0.03)	-0.06 (-0.14, 0.02) [0.1206]
Tirzepatide 15 mg	26	-0.14 (0.03)	
Week 18			
Placebo	24	-0.08 (0.02)	-0.10 (-0.17, -0.03) [0.0059]
Tirzepatide 15 mg	24	-0.18 (0.02)	

HDL cholesterol (mmol/L)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	28	1.215	
Tirzepatide 15 mg	27	1.191	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	28	0.11 (0.03)	-0.15 (-0.24, -0.05) [0.0040]
Tirzepatide 15 mg	27	-0.04 (0.03)	
Week 9			
Placebo	27	0.12 (0.04)	-0.15 (-0.26, -0.04) [0.0067]
Tirzepatide 15 mg	26	-0.04 (0.04)	
Week 18			
Placebo	24	0.05 (0.04)	-0.18 (-0.29, -0.06) [0.0033]
Tirzepatide 15 mg	24	-0.13 (0.04)	
ApoC-III (g/L)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	26	0.108	
Tirzepatide 15 mg	26	0.120	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	25	0.00 (0.00)	-0.02 (-0.03, 0.00) [0.0213]
Tirzepatide 15 mg	23	-0.02 (0.01)	
Week 9			
Placebo	25	0.00 (0.00)	-0.02 (-0.03, -0.01) [0.0001]
Tirzepatide 15 mg	25	-0.02 (0.00)	
Week 18			
Placebo	22	0.00 (0.00)	-0.03 (-0.04, -0.02) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	22	-0.03 (0.00)	
Leptin (pg/mL)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	27	51915.838	
Tirzepatide 15 mg	27	53104.518	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	27	-15085.26 (2268.45)	-7557.30 (-13995.33, -1119.27) [0.0223]
Tirzepatide 15 mg	27	-22642.56 (2267.21)	
Week 9			
Placebo	25	-16564.19 (2374.01)	-9769.18 (-16487.09, -3051.26) [0.0052]
Tirzepatide 15 mg	26	-26333.36 (2358.35)	
Week 18			
Placebo	23	-16744.98 (2698.02)	-16007.78 (-23666.59, -8348.96) [0.0001]
Tirzepatide 15 mg	23	-32752.75 (2696.92)	

Beta-hydroxybutyrate (µmol/L)			
Treatment arm	**n**	**Mean**	
Baseline			
Placebo	28	78.929	
Tirzepatide 15 mg	26	128.077	
Treatment arm	**n**	**LS mean change from baseline (SE)**	**Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]**
Week 5			
Placebo	27	82.81 (32.75)	114.26 (17.93, 210.59) [0.0210]
Tirzepatide 15 mg	25	197.07 (34.46)	
Week 9			
Placebo	26	33.63 (27.86)	89.05 (7.94, 170.17) [0.0321]
Tirzepatide 15 mg	25	122.68 (28.82)	
Week 18			
Placebo	24	16.13 (43.11)	237.52 (113.89, 361.15) [0.0003]
Tirzepatide 15 mg	23	253.65 (43.94)	

Abbreviations: ApoC-III = apolipoprotein C-III; CI = confidence interval; HDL = high-density lipoprotein; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide; VLDL = very low-density lipoprotein.

表 2.7.6.6-13　sMMTT 実施中の脂質代謝パラメータ（SI 単位）の AUC 及び iAUC のベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Treatment arm	n baseline /Week 18	Mean baseline	LS mean change from baseline (SE)	Difference in LS mean (TZP-placebo) (95% CI) [p-value]
Triglyceride (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	6.090	-0.69 (0.27)	-1.83 (-2.60, -1.06) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/23	7.379	-2.52 (0.27)	
iAUC				
Placebo	28/23	1.390	-0.05 (0.15)	-0.93 (-1.36, -0.50) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	27/23	1.493	-0.98 (0.15)	
VLDL cholesterol (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	2.795	-0.32 (0.12)	-0.84 (-1.19, -0.48) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	26/23	3.127	-1.16 (0.12)	
iAUC				
Placebo	28/23	0.639	-0.02 (0.07)	-0.43 (-0.63, -0.23) [0.0001]
Tirzepatide 15 mg	26/23	0.647	-0.45 (0.07)	
HDL cholesterol (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo	28/23	4.710	0.20 (0.18)	-0.53 (-1.05, -0.02) [0.0436]
Tirzepatide 15 mg	27/23	4.647	-0.33 (0.18)	
iAUC				
Placebo	28/23	-0.151	-0.01 (0.03)	0.17 (0.07, 0.26) [0.0014]
Tirzepatide 15 mg	27/23	-0.116	0.16 (0.03)	
ApoC-III (g.h/L)				
AUC				
Placebo	26/23	0.466	-0.01 (0.02)	-0.13 (-0.17, -0.09) [<0.0001]
Tirzepatide 15 mg	26/23	0.515	-0.14 (0.02)	
iAUC				
Placebo	26/23	0.036	0.00 (0.00)	-0.01 (-0.02, 0.01) [0.2809]
Tirzepatide 15 mg	26/23	0.035	-0.01 (0.00)	
FFA (mmol.h/L)				
AUC				
Placebo (N = 28)	27/23	0.656	-0.09 (0.08)	0.45 (0.23, 0.66) [0.0002]
Tirzepatide 15 mg (N = 27)	27/23	0.832	0.35 (0.08)	
iAUC				
Placebo	27/23	-1.538	-0.07 (0.14)	0.12 (-0.29, 0.52) [0.5646]
Tirzepatide 15 mg	27/23	-1.376	0.04 (0.14)	

Abbreviations: ApoC-III = apolipoprotein C-III; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; FFA = free fatty acid; HDL = high-density lipoprotein; iAUC = incremental area under the concentration versus time curve; LS = least squares; n = number of observations; SE = standard error; TZP = tirzepatide; VLDL = very low-density lipoprotein.

空腹時の脂肪組織ホルモンパラメータ

空腹時のレプチン濃度のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（表 2.7.6.6-12）。

空腹時のアディポネクチン及び IGFBP-1 濃度のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。

インスリン感受性パラメータ

空腹時の HOMA2-IR（インスリン感受性パラメータ）のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.6-14）。

sMMTT 実施中の Matsuda index 及び OGIS index（食後のインスリン感受性パラメータ）のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加し、インスリン感受性の増加を示した（表 2.7.6.6-14）。

Stumvoll index のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した（表 2.7.6.6-14）。

表 2.7.6.6-14　インスリン感受性パラメータのベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic
Timepoint: Day 122 (Week 18)

Parameter	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
HOMA2-IR (using fasting glucose and insulin)	Placebo	23	-0.37 (0.12)		
	TZP 15mg	19	-0.34 (0.14)	0.03	(-0.34, 0.40) [0.8762]
Matsuda Index	Placebo	23	1.43 (0.94)		
	TZP 15mg	23	4.92 (0.94)	3.49	(0.79, 6.19) [0.0126]
Stumvoll Index	Placebo	23	0.04 (0.00)		
	TZP 15mg	23	0.07 (0.00)	0.04	(0.02, 0.05) [<.0001]
OGIS Index (ml/min/m2)	Placebo	23	39.31 (14.38)		
	TZP 15mg	21	108.45 (15.05)	69.14	(27.09, 111.18) [0.0019]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HOMA2 = homeostatic model assessment of insulin resistance; HOMA2-IR = insulin resistance as measured by the HOMA2 method; n = number of observations; OGIS = oral glucose insulin sensitivity; SE = standard error; TZP = tirzepatide
ANCOVA model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Random Error
Baseline is defined as Day -4

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

グルコース調節パラメータ

空腹時グルコース値のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。空腹時グルコース値のベースラインから投与 18 週時までの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-0.64 mmol/L、プラセボ群で-0.29 mmol/L であった（表 2.7.6.6-15）。

sMMTT 実施中のグルコース AUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。グルコース iAUC のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.6-15）。

HbA1c のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。HbA1c のベースラインから投与 18 週時までの最小二乗平均変化量はチルゼパチド 15 mg 群で-4.36 mmol/mol、プラセボ群で-0.46 mmol/mol であった。

表 2.7.6.6-15　sMMTT 実施中のグルコースパラメータのベースラインから投与 18 週時までの変化量（GPGU 試験）

Population: Pharmacodynamic
Timepoint: Day 122 (Week 18)

Parameter	Treatment arm	n	Least squares mean (SE)	Difference in least squares means (TZP-Placebo)	95% CI for the difference (Lower, Upper) [P-value]
Fasting glucose prior to sMMTT (mmol/L)	Placebo	23	-0.29 (0.07)		
	TZP 15mg	23	-0.64 (0.07)	-0.35	(-0.55, -0.15) [0.0009]
Total glucose AUC(0-4h) during sMMTT (mmol.h/L)	Placebo	23	-1.73 (0.38)		
	TZP 15mg	23	-3.00 (0.38)	-1.26	(-2.34, -0.19) [0.0222]
Incremental glucose AUC(0-4h) during sMMTT (mmol.h/L)	Placebo	23	-0.67 (0.35)		
	TZP 15mg	23	-0.37 (0.35)	0.30	(-0.70, 1.29) [0.5489]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUC = area under the curve; CI = confidence interval; n = number of observations; SE = standard error; SI = international system of units; sMMTT = standardized mixed-meal tolerance test; TZP = tirzepatide
ANCOVA model: Change from Baseline = Baseline + Treatment + Random Error
Baseline is defined as Day -4

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 55 例全例を安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡は認められなかった。

チルゼパチド 15 mg 群の 1 例に重篤な有害事象として胆石症及び膵炎が認められた。いずれも治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された。また、膵炎は臨床事象判定委員会により最終的に急性膵炎と判断された。

重篤な有害事象の詳細を GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）Section 8.1 に示す。

＜試験中止に至った有害事象＞

本試験では、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例が投与 58 日目に発現した悪心の有害事象により試験を中止した。悪心は治験担当医師により因果関係が否定できないと判断され、約 12 日後に回復した。

試験中止に至った有害事象の詳細を GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）Section 8.1 に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験で認められた TEAE の発現割合は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.6-16）。

チルゼパチド 15 mg 群で発現割合が 15%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- 胃腸障害
  - 悪心（51.9%）
  - 便秘（37.0%）
  - 嘔吐（25.9%）
  - 下痢（22.2%）
  - 消化不良（18.5%）
- 頭痛（22.2%）
- 注射部位反応（37.0%）

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の概要を GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）Table GPGU.5.1 に示す。

表 2.7.6.6-16　重症度及び因果関係別の TEAE の概要（GPGU 試験）

Population: Safety

Treatment arm	Number of participants [%] with adverse events	Severity	Number of adverse events* [number of participants with adverse events] (percentage of participants with adverse events) All causalities	Related to study treatment
Placebo (N=28)	22 [78.6%]	Mild	68 [21] (75.0%)	30 [13] (46.4%)
		Moderate	13 [9] (32.1%)	3 [3] (10.7%)
		Severe	0 [0] (0.0%)	0 [0] (0.0%)
		Total	81 [22] (78.6%)	33 [14] (50.0%)
TZP 15mg (N=27)	24 [88.9%]	Mild	120 [24] (88.9%)	91 [20] (74.1%)
		Moderate	16 [9] (33.3%)	12 [8] (29.6%)
		Severe	3 [2] (7.4%)	3 [2] (7.4%)
		Total	139 [24] (88.9%)	106 [20] (74.1%)
Overall (N=55)	46 [83.6%]	Mild	188 [45] (81.8%)	121 [33] (60.0%)
		Moderate	29 [18] (32.7%)	15 [11] (20.0%)
		Severe	3 [2] (3.6%)	3 [2] (3.6%)
		Total	220 [46] (83.6%)	139 [34] (61.8%)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide
* Only the maximum severity of each adverse event is reported
A TEAE is defined as an AE which first occurs post first dose of study drug or which is present prior to first dose of study drug and becomes more severe post first dose.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

本試験中、注射部位反応の TEAE がチルゼパチド 15 mg 群の 10 例（37%）及びチルゼパチド投与 461 回中 32 回（6.9%）に認められた。また、注射部位反応専用症例報告書（case report form：CRF）では、チルゼパチド 15 mg 群で 38 件の注射部位反応の症状が報告された。

注射部位反応の大部分は紅斑であり、その紅斑は目立つがごく軽度の赤みがある又は明らかに赤いものであった。紅斑の直径は 25 mm 未満から 100 mm 超であった。数例に軽度のそう痒症、疼痛、及び硬結が認められた。プラセボ群では注射部位反応は認められなかった。

本試験では、以下の注目すべき有害事象が 2 例に認められた。

- 高度の便秘（チルゼパチド 15 mg 群）
- 高度の胆石症及び膵炎（チルゼパチド 15 mg 群）

注目すべき有害事象の詳細は GPGU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.5 項）Table GPGU.5.5 に示す。

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

本試験では、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.6.6.3　結論

＜薬力学＞

ベースラインの SMR 並びに除脂肪量及び体脂肪量のベースラインからの変化量を共変量としたモデルによる主解析では、SMR のベースラインから投与 18 週時までの平均変化量は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

SMR の代謝適応解析では、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

＜安全性＞

チルゼパチドを週 1 回 15 mg まで投与したときの忍容性は概して良好であった。

全体的に、チルゼパチドを週 1 回投与したときの安全性プロファイルにプラセボと比較して予期しない差は認められなかった。

2.7.6.7　I8F-MC-GPHH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.6 項）

標題

Effect of Tirzepatide on Energy Intake and Appetite- and Reward-Related Brain Areas in Overweight/Obese Subjects: A Placebo-Controlled 6-Week Study with Functional MRI

2.7.6.7.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

2020 年 8 月 24 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 12 月 16 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
チルゼパチド 5 mg を投与したときの投与 3 週時のエネルギー摂取への効果をプラセボと比較すること	自由食事摂取検査によるエネルギー摂取量（kcal）のベースラインからの変化量
副次目的	
投与 3 週時のチルゼパチド 5 mg の効果をプラセボと比較すること • Blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging（BOLD fMRI）を用いた空腹状態での中枢報酬系及び食欲回路のパラメータ	• 嗜好性の高い食物（高脂肪高糖質、高脂肪高炭水化物）の画像に対する空腹時の脳内報酬系領域（島、内側前頭回、上側頭回、中心前回及び帯状回）での BOLD fMRI 活性のベースラインからの変化量
• 行動性食欲評価のパラメータ	• 空腹時及び食後食欲 visual analog scale（VAS）、空腹時 Food Craving Inventory（FCI）、Food Craving Questionnaire-State（FCQ-S）、eating inventory、並びに power of food scale 質問票でのベースラインからの変化量

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHH［GPHH］試験）は、肥満又は過体重被験者を対象とした、第 1 相、多施設、無作為化、部分盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。GPHH 試験は、チルゼパチド 5 mg を週 1 回投与したときの投与 3 週時での自由食事摂取検査中のエネルギー摂取量に対する効果、並びに BOLD fMRI で評価した中枢報酬系及び食欲回路のパラメータに対する効果をプラセボ投与と比較して評価するためにデザインされた（図 2.7.6.7-1）。

＜スクリーニング期間、導入期間、及び無作為化＞

被験者の適格性は、スクリーニング来院時に評価され、導入期間の来院時に確認された。スクリーニング手順は、導入期間の 4 週間前以内に実施された。

適格な被験者は、導入期間の 4 日の間にベースライン時の評価を受けた。

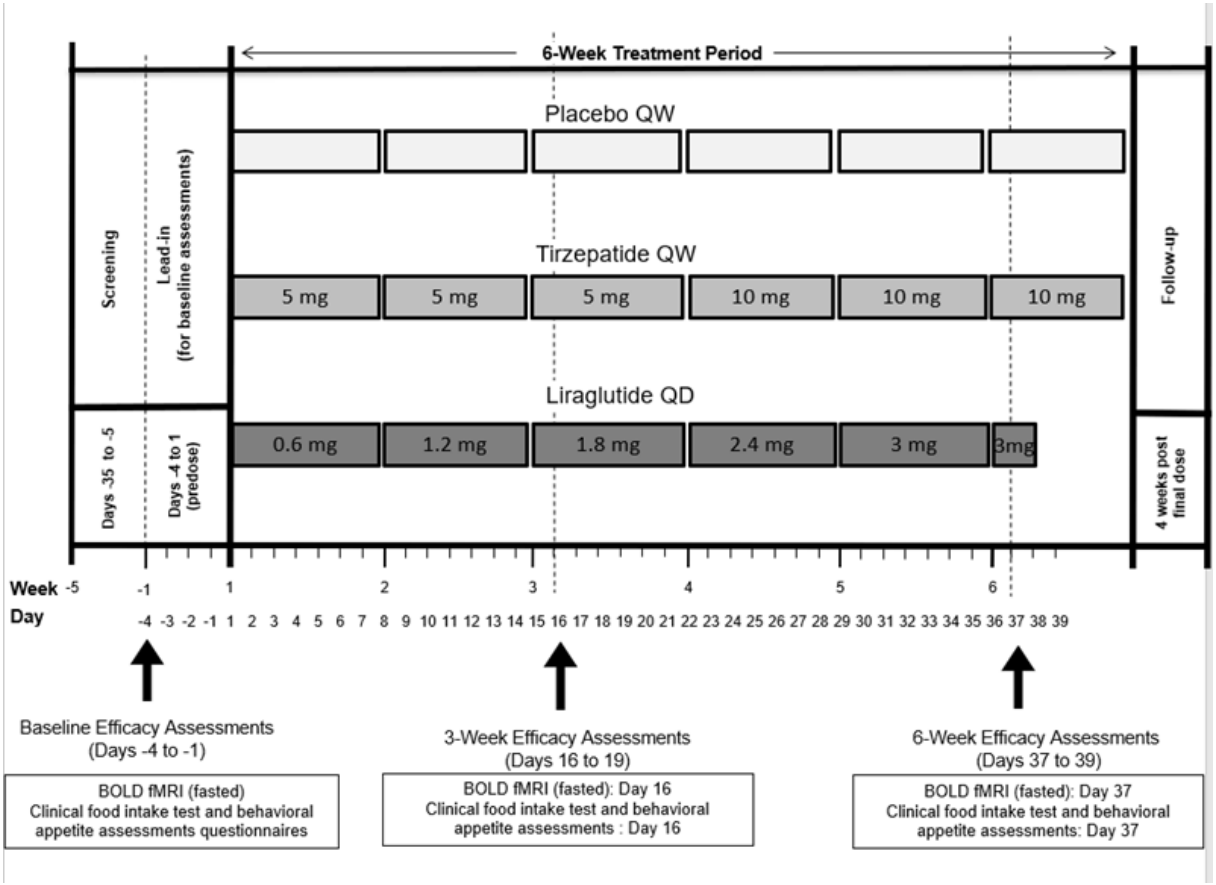
本試験は部分盲検試験であり、被験者、治験依頼者、及び治験担当医師は、チルゼパチド又はプラセボ投与では盲検化されたが、リラグルチド投与では盲検化されなかった。被験者は、チルゼパチド、プラセボ、又はリラグルチドに 1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。また、ベースラインの Body mass index（BMI）により層別化した。

- 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満
- 30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満
- 35 kg/m^2 以上 50 kg/m^2 未満

＜試験期間＞

チルゼパチド又はプラセボを週 1 回 6 週間、もしくはリラグルチドを 1 日 1 回 38 日間、いずれも皮下投与した。

週 1 回投与の翌日である投与 3 週時の 16 日目及び投与 6 週時の 37 日目に、導入期間と同じスケジュールに従って投与時の評価を実施した。



Abbreviations: BOLD = blood oxygenation level dependent; fMRI = functional MRI; QD = once daily; QW = once weekly.

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（GPHH 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

チルゼパチド又はプラセボを週 1 回 6 週間、もしくはリラグルチドを 1 日 1 回 38 日間、いずれも皮下投与した。

	投与方法					
投与	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
チルゼパチド	5 mg *製剤B 注) QW (Day 1)	5 mg *製剤B 注) QW (Day 8)	5 mg *製剤B 注) QW (Day 15)	10 mg *製剤B 注) QW (Day 22)	10 mg *製剤B 注) QW (Day 29)	10 mg *製剤B 注) QW (Day 36)
プラセボ	*製剤B 注)QW (Day 1)	*製剤B 注)QW (Day 8)	*製剤B 注)QW (Day 15)	*製剤B 注)QW (Day 22)	*製剤B 注)QW (Day 29)	*製剤B 注)QW (Day 36)
リラグルチド	0.6 mg QD (Days 1-7)	1.2 mg QD (Days 8-14)	1.8 mg QD (Days 15-21)	2.4 mg QD (Days 22-28)	3 mg QD (Days 29-35)	3 mg QD (Days 36-38)

Abbreviations: *製剤B 注) ; QD = once daily.

注) 申請製剤と処方は同じで容器のみ異なる

被験者数

計画例数：組入れ約 111 例、完了 31 例（各群）

組入れ及び解析例数：114 例

主な選択基準

- 18 歳以上 65 歳以下
- BMI が 27 kg/m2 以上 50 kg/m2 以下
- 既往歴、身体所見、及び臨床検査により 2 型糖尿病を有しないと判定された者
- スクリーニング前 1 ヵ月以内に 4 kg を超える体重変化がなかった者

すべての選択除外基準を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜薬力学＞

主要解析

エネルギー摂取量（kcal）のベースラインからの変化量は、投与群を固定効果とし、BMI 層及びベースラインのエネルギー摂取量を共変量とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いて解析した。

副次解析

- 嗜好性の高い食物を見た場合と食物以外を見た場合の BOLD fMRI シグナルの平均差のベースラインからの変化量は、投与群、ベースラインの BMI 層、週、及び投与と週の交互作用を固定効果とし、ベースラインを共変量とした、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-model for repeated measures：MMRM）を用いて解析した。
- VAS 及び質問票スコアのベースラインからの変化量は、上述の MMRM を用いて解析した。

＜安全性＞

有害事象の一覧表を作成し、すべての treatment-emergent adverse event（TEAE）及び全体で 10 例以上に認められた TEAE を投与群別、重症度別、及び治験薬との因果関係別に要約した。有害

事象は MedDRA version 23.0 を用いて読み替えた。TEAE は、治験薬投与開始後に最初に発現した有害事象、又は治験薬投与開始前に発現していたが治験薬投与後に重症化した有害事象と定義した。合併症を含むベースライン期間中の最悪重症度をベースライン重症度とした。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）統計解析計画書に定義した注目すべき有害事象の一覧表を作成した。

COVID-19 に関連する有害事象を発現した被験者の一覧表を作成した。低血糖関連事象及び注射部位反応の一覧表を作成し、投与群別に要約した。また、過敏症関連事象の一覧表を作成した。

バイタルサインの実測値及びベースライン（投与 1 日目の投与前時点）からの変化量の概要を投与群別及び時点別に示した。バイタルサインの平均値及びベースラインからの平均変化量の経時プロットを投与群別に示した。

生化学的検査及び血液学的検査のデータ、並びにベースライン（投与 4 日前）からの変化量の概要を、投与群別及び時点別に示した。更に、基準範囲外の生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査のデータの一覧表を作成した。

＜薬物動態＞

血漿中チルゼパチド濃度を要約した。本試験では PK パラメータは算出せず、統計解析は実施しなかった。

2.7.6.7.2　試験成績

被験者集団

組入れ被験者 114 例のうち全例が治験薬の投与を受け、101 例が試験を完了した。13 例が試験を中止した。試験中止の内訳は以下のとおりであった。

- 有害事象（7 例）
  - 1 例はチルゼパチド 5 mg 投与の 1 日目に悪心を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はチルゼパチド 5 mg 投与の 4 日目に膵炎を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はチルゼパチド 5 mg 投与の 1 日目に嘔吐を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はリラグルチド 1.2 mg 投与の 10 日目に COVID-19 肺炎を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はリラグルチド 0.6 mg 投与の 4 日目に嘔吐を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はプラセボ投与の 1 日目に蕁麻疹を発現し、試験を中止した。
  - 1 例はプラセボ投与の 1 日目に食欲亢進を発現し、試験を中止した。

- 同意撤回（6 例）
  - 1 例はプラセボ投与の 13 日目にスケジュールの重複から同意撤回し、試験を中止した。
  - 1 例はプラセボ投与の 28 日目に試験手順と予測されるリスクに対する懸念から同意撤回し、試験を中止した。
  - 1 例はプラセボ投与の 34 日目に体重減量が認められなかったことから同意撤回し、試験を中止した。

- 1 例はチルゼパチド 5 mg 投与の 7 日目に試験手順と予測されるリスクに対する懸念から同意撤回し、試験を中止した。
- 1 例はチルゼパチド 5 mg の投与の 8 日目に個人的な理由から同意撤回し、試験を中止した。
- 1 例はチルゼパチド 10 mg 投与の 35 日目にスケジュールの重複から同意撤回し、試験を中止した。

試験を中止した被験者の詳細を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）Section 8.1 Narratives に示す。

安全性解析対象集団 114 例の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

- 85.1%が女性
- 年齢の範囲は 20～63 歳
- BMI の範囲は 27.2～49.9 kg/m^2

薬力学特性の結果

＜主要目的＞

自由食事摂取検査中のエネルギー摂取量

昼食時の自由食事摂取検査中のエネルギー摂取量の投与 3 週時点でのベースラインからの平均減少量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。カロリー摂取量のベースラインからの最小二乗（least squares：LS）平均変化量は、チルゼパチド群で-523.15 kcal、プラセボ群で+10.95 kcal であった（表 2.7.6.7-1）。

表 2.7.6.7-1　カロリー摂取量の投与 3 週時点でのベースラインからの平均変化量（GPHH 試験）

Treatment arm	Mean baseline [nB]	n	LSM (SE)	Difference in LSMs (Tirzepatide-Placebo) (95% CI) [P-value]
Placebo QW	893.11 [39]	36	10.95 (49.06)	
5/10 mg Tirzepatide QW	926.47 [37]	32	-523.15 (52.78)	-534.11 (-668.20, -400.02) [<0.0001]

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; n = number of observations; nB = number of observations at baseline; QW = once weekly; SE = standard error
Model: Change from Baseline = Baseline Energy + Treatment + Baseline BMI Stratum + Random Error
Baseline is Day -4

投与 6 週時点での昼食時の自由食事摂取検査中のエネルギー摂取量のベースラインからの平均減少量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意であり、投与 3 週時と比較しても統計学的に有意であった。また、投与 3 週時点及び投与 6 週時点でのエネルギー摂取量のベースラインからの平均減少量では、チルゼパチド群は、リラグルチド群と比較して統計学的に有意であった（図 2.7.6.7-2）。

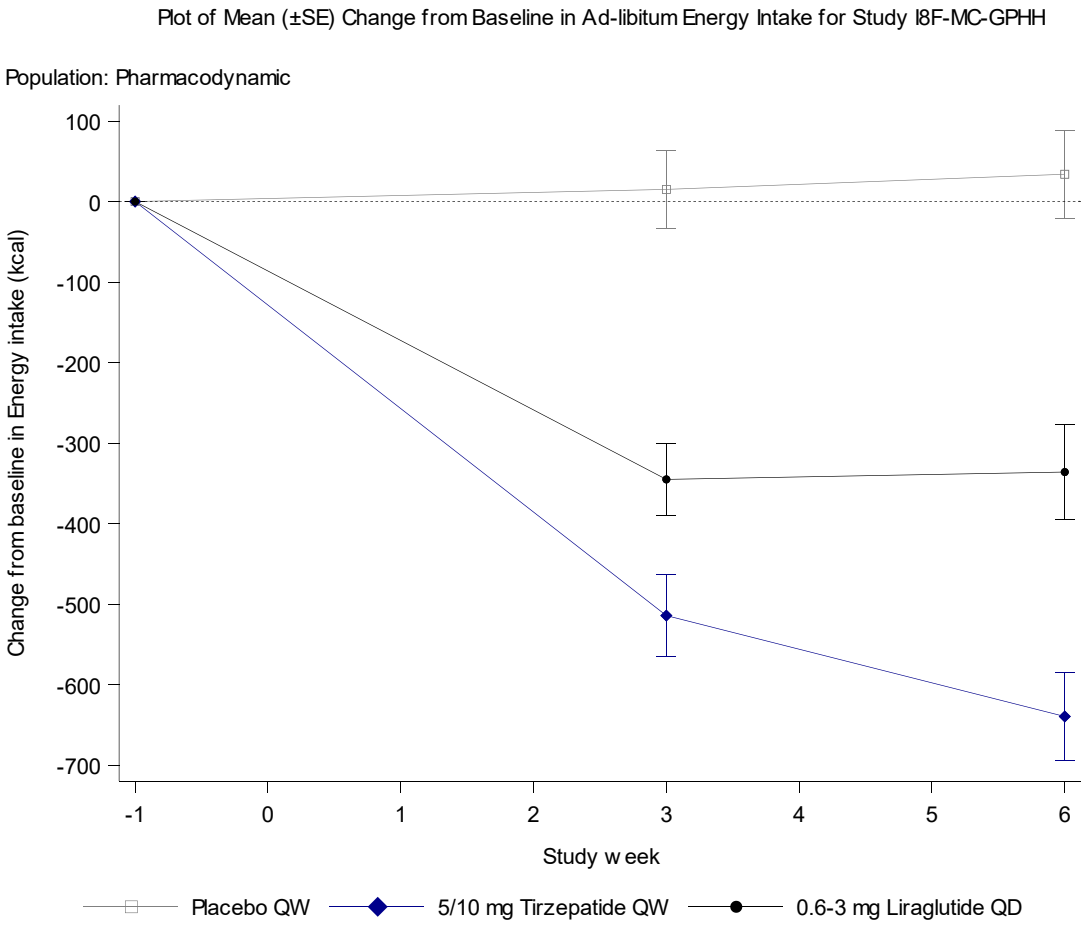


図 2.7.6.7-2　昼食時の自由食事摂取検査でのエネルギー摂取量のベースラインからの平均変化量（GPHH 試験）

＜副次目的＞

空腹時の中枢報酬系及び食欲のパラメータ（BOLD fMRI）

ベースラインでは、多くの被験者で、投与群にかかわらず、嗜好性の高い食物を見たときに、食物以外を見たときと比較してすべての主要な脳領域で BOLD fMRI シグナル活性が上昇したことから、これらの脳領域の活性化が測定可能であることが示唆された。評価した主要な脳領域を以下に示す。

- 島
- 内側前頭回
- 上側頭回
- 中心前回
- 帯状回

投与 3 週時点で、嗜好性の高い食物を見たときの BOLD fMRI シグナル活性化のベースラインからの平均変化量は、被験者が食物以外を見たときと比較して、評価した脳領域のいずれでもチルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）とプラセボ群で統計学的な有意差はなかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.12）。同様に投与 6 週時点でも、BOLD fMRI シグナル活性化のベースラインからの平均変化量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなく、投与 6 週時点と投与 3 週時点を比較しても統計学的な有意差はなかった。

行動性食欲評価のパラメータ

空腹時及び食後の食欲 VAS

自由食事摂取検査の前後で食欲感の主観的評価を VAS で実施した。

ベースラインから投与 3 週時点の食欲低下を示す空腹時の食欲全体スコアの平均増加量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。食後の食欲全体スコアの平均変化量では、チルゼパチド群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

ベースラインから投与 6 週時点の空腹時の食欲全体スコアの平均増加量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。チルゼパチド群での投与 6 週時点の平均増加量は、投与 3 週時と比較して統計学的な有意差はなかった。

ベースラインから投与 3 週時点及び投与 6 週時点の空腹時の食欲全体スコアの平均増加量では、チルゼパチド群はリラグルチド群と比較して統計学的に有意に大きかった。食後の食欲全体スコアの平均変化量では、チルゼパチド群はリラグルチド群と比較して統計学的な有意差はなかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.13）。

空腹時の retrospective 食欲 VAS

導入期、投与 3 週時、及び投与 6 週時に、過去 1 週間の平均評価を VAS で実施した。

ベースラインから投与 3 週時点の食欲低下を示す空腹時の retrospective 食欲全体スコアの平均増加量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 6 週時点の空腹時の retrospective 食欲全体スコアの平均増加量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。チルゼパチド群での投与 6 週時点の平均増加量は、投与 3 週時と比較して統計学的な有意差はなかった。

ベースラインから投与 3 週時点及び投与 6 週時点の空腹時の retrospective 食欲全体スコアの平均増加量では、チルゼパチド群はリラグルチド群と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.14）。

空腹時の FCI

ベースラインから投与 3 週時点の高脂肪、菓子、炭水化物及びデンプン、並びにファーストフード脂質への欲求低下を示す FCI 全体スコア、並びに果物及び野菜以外のすべてのサブスコアの

平均減少量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 6 週時点の FCI 全体スコア、並びに果物及び野菜以外のすべてのサブスコアの平均減少量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。チルゼパチド群での投与 6 週時点の持続した平均減少量は、全体スコア、菓子、炭水化物及びデンプン、並びにファーストフード脂質に対する欲求で、投与 3 週時と比較して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 3 週時点及び投与 6 週時点の全体的な欲求低下を示す FCI 全体スコアの平均減少量では、チルゼパチド群はリラグルチド群と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.15）。

空腹時の FCQ-S

ベースラインから投与 3 週時点の瞬間的な食物欲求の強度低下を示す全 FCQ-S スコアの平均減少量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 6 週時点の全 FCQ-S スコアの平均減少量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。チルゼパチド群での投与 6 週時点の持続した平均減少量は、全体スコア並びに空腹感及び否定的な期待を除く全パラメータで、投与 3 週時と比較して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 3 週時点及び投与 6 週時点の全 FCQ-S スコア（投与 6 週時点の否定的な期待を除く）の平均減少量では、チルゼパチド群はリラグルチド群と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.16）。

空腹時の eating inventory

ベースラインから投与 3 週時点の脱抑制及び空腹感覚スコアの平均減少量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。これは過食傾向が少なく空腹感への感受性が低いことを示す。また、認知意図及び摂食制限能力を反映した食事制限スコアのベースラインからの変化量では統計学的な有意差はなかった。

ベースラインから投与 6 週時点の脱抑制及び空腹感覚スコアの平均減少量では、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。チルゼパチド群での投与 6 週時点の脱抑制の持続した平均減少量は、投与 3 週時と比較して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 3 週時点及び投与 6 週時点の脱抑制及び空腹感覚スコアの平均減少量では、チルゼパチド群はリラグルチド群と比較して統計学的に有意に大きかった。また、食事制限スコアではいずれの時点でも統計学的な有意差はなかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.17）。

Power of food スケール

ベースラインから投与 3 週時点の食影響、食刺激、食享受、及び総合スコアの平均減少量は、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。これは、食物が近くにある状況で嗜好性の高い食物に対する食欲低下、及び食物が豊富な環境下で強い食欲コントロールを示す。

ベースラインから投与 6 週時点の食影響、食刺激、食享受、及び総合スコアの平均減少量は、チルゼパチド群（10 mg 週 1 回投与）でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。チルゼパチド群での投与 6 週時点の食刺激の平均減少量は、投与 3 週時と比較して統計学的に有意に大きかったが、他のパラメータでは差がなかった。

ベースラインから投与 3 週時点及び投与 6 週時点の食影響、食刺激、食享受、及び総合スコアの平均減少量は、チルゼパチド群でリラグルチド群と比較して統計学的に有意に大きかった（GPHH 試験治験総括報告書［第 5.3.4.2.6 項］Table GPHH.5.18）。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 114 例全例を、安全性の解析に含めた。

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では、死亡は認められなかった。

リラグルチド群の 1 例に COVID-19 肺炎の重篤な有害事象が認められた。本事象は治験薬との因果関係なしと判断された。

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）Section 8.1 Narratives に示す。

＜試験中止に至った有害事象＞

本試験では、試験中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- チルゼパチド群（3 例）：悪心、膵炎、嘔吐（各 1 例）
- リラグルチド群（2 例）：COVID-19 肺炎、嘔吐（各 1 例）
- プラセボ群（2 例）：蕁麻疹、食欲亢進（各 1 例）

リラグルチド群での COVID-19 肺炎を除くすべての有害事象が治験薬との因果関係ありと判断された。試験中止に至った有害事象を発現した被験者の詳細を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）Section 8.1 Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

TEAE の発現割合は、チルゼパチド群で 81.1%であり、リラグルチド群及びプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.6.7-2）。チルゼパチド群で比較的よく見られた TEAE は胃腸障害であり、発現割合の高かった TEAE は、軽度から中等度の悪心、嘔吐、消化不良、便秘、及び頭痛であった。

チルゼパチド群で 6 例（15%）以上に認められた TEAE は以下のとおりであった。

- 胃腸障害
  - 悪心（19 例［51.4%］49 件）
  - 嘔吐（11 例［29.7%］16 件）
  - 消化不良（7 例［18.9%］13 件）
  - 便秘（7 例［18.9%］10 件）
- 頭痛（7 例［18.9%］15 件）

リラグルチド群で 6 例（15%）以上に認められた TEAE は悪心（11 例［28.9%］14 件）であった。プラセボ群で 3 例（7.7%）を超えて認められた TEAE はなかった。

すべての有害事象の概要を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）Table GPHH.5.3 に示す。

表 2.7.6.7-2　重症度別の TEAE の概要（GPHH 試験）

Population: Safety

Treatment arm	Number of patients [%] with adverse events	Severity	Number of adverse events* [number of participants with adverse events] (percentage of participants with adverse events) All causalities	Related to study treatment
Placebo QW (N=39)	17 [43.6%]	Mild	30 [14] (35.9%)	10 [9] (23.1%)
		Moderate	7 [6] (15.4%)	5 [4] (10.3%)
		Severe	0 [0] (0.0%)	0 [0] (0.0%)
		Total	37 [17] (43.6%)	15 [11] (28.2%)
5/10 mg Tirzepatide QW (N=37)	30 [81.1%]	Mild	129 [26] (70.3%)	106 [24] (64.9%)
		Moderate	34 [14] (37.8%)	31 [13] (35.1%)
		Severe	2 [2] (5.4%)	2 [2] (5.4%)
		Total	165 [30] (81.1%)	139 [29] (78.4%)
0.6-3 mg Liraglutide QD (N=38)	25 [65.8%]	Mild	61 [22] (57.9%)	42 [17] (44.7%)
		Moderate	10 [5] (13.2%)	7 [3] (7.9%)
		Severe	1 [1] (2.6%)	0 [0] (0.0%)
		Total	72 [25] (65.8%)	49 [18] (47.4%)
Overall (N=114)	72 [63.2%]	Mild	220 [62] (54.4%)	158 [50] (43.9%)
		Moderate	51 [25] (21.9%)	43 [20] (17.5%)
		Severe	3 [3] (2.6%)	2 [2] (1.8%)
		Total	274 [72] (63.2%)	203 [58] (50.9%)

Abbreviations: N = number of participants; QD = once daily; QW = once weekly
* Only the maximum severity of each adverse event is reported
A treatment-emergent adverse event is defined as an event that first occurred or worsened in severity after the first dose.

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

＜注目すべき有害事象＞
注目すべき有害事象はチルゼパチド群の 2 例に認められ、悪心及び膵炎（各 1 例）であった。
注目すべき有害事象の詳細を GPHH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.6 項）Table GPHH.5.5 に示す。

＜その他の有害事象＞
注射部位反応の有害事象の発現割合は、チルゼパチド群で 16.2%（6 例、10 件）、リラグルチド群で 13.2%（5 例、19 件）、及びプラセボ群で 2.6%（1 例、2 件）に認められた。発現割合の高かった有害事象は、軽度から中等度の疼痛及びほとんど目立たないわずかな紅斑であった。

＜バイタルサイン＞
バイタルサインに関連する TEAE は、プラセボ群の 2 例に認められた。いずれの投与群でもバイタルサインの測定値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。一部の被験者では基準範囲外の値が認められたが、所見は全般的に一過性であり、散発的であった。評価結果及び観察結果は、投与群間で同等であった。

＜臨床検査値＞
臨床検査値に関連する TEAE は認められなかった。また、臨床的に重要な傾向及び変化値は認められなかった。一部の被験者では基準範囲外の値が認められたが、所見は全般的に一過性であり、散発的であった。

薬物動態の結果
＜薬物動態＞
チルゼパチドのトラフ濃度の幾何平均値は、370.19 ng/mL（チルゼパチド 5 mg 投与期間の第 3 週終了時）から 814.20 ng/mL（チルゼパチド 10 mg 投与期間の第 3 週終了時）の範囲内であった。

2.7.6.7.3　結論
＜薬力学＞
主要解析である昼食時の自由食事摂取検査中のエネルギー摂取量の投与 3 週時点でのベースラインからの平均減少量では、チルゼパチド群（5 mg 週 1 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

＜安全性＞
チルゼパチドを週 1 回 5 mg 及び 10 mg 投与したとき、並びにリラグルチドを 1 日 1 回 0.6～3 mg 投与したときの忍容性は全般的に良好であった。
治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合では、チルゼパチド群はリラグルチド群及びプラセボ群と比較して高かった。比較的よく見られた TEAE は胃腸障害であり、GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイル及び確立されたチルゼパチドの安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.8　I8F-MC-GPGB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

標題

A Phase 2 Study of Once-Weekly Tirzepatide (LY3298176) Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2.7.6.8.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

47 施設（ポーランド、プエルトリコ、スロバキア、及び米国）

試験実施期間

2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～2018 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 2 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
＜有効性＞ 食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus：T2DM）患者を対象として、ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）のベースラインからの変化量を指標として、tirzepatide の週 1 回皮下投与による用量反応性をプラセボと比較して示すこと	HbA1c のベースラインから投与 26 週時までの変化量

副次目的	
＜有効性＞ 有効性の副次評価項目に tirzepatide 投与が及ぼす影響を、デュラグルチド投与及びプラセボ投与と比較して示すこと	・ 平均体重のベースラインから投与 12 週時及び投与 26 週時までの変化量 ・ 投与 26 週時に体重が 5%以上減少した被験者の割合 ・ HbA1c のベースラインから投与 12 週時までの変化量 ・ 投与 26 週時に体重が 10%以上減少した被験者の割合 ・ HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合、及び 7.0%未満になった被験者の割合 ・ 空腹時血糖値のベースラインから投与 12 週時及び投与 26 週時までの変化量 ・ 高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol：HDL-C）、総コレステロール、トリグリセリド、及び低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：LDL-C）のベースラインから投与 26 週時までの変化量 ・ 腹囲のベースラインから投与 12 週時及び投与 26 週時までの変化量
＜安全性＞ 忍容性及び安全性を、tirzepatide 投与時とプラセボ投与時、デュラグルチド投与時とプラセボ投与時、及び tirzepatide 投与時とデュラグルチド投与時でそれぞれ比較すること。忍容性及び安全性の評価には、胃腸関連有害事象、低血糖、過敏症反応、及び膵臓関連事象の発現状況を含む。	有害事象及び血糖値データ
＜安全性＞ 治験薬の投与開始後に発現した tirzepatide に対する抗薬物抗体（treatment-emergent ADA：TEADA）を評価すること	Tirzepatide に対する ADA の発現例数
＜薬物動態及び薬力学＞ Tirzepatide の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）、並びに tirzepatide の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性のある患者因子を評価すること	母集団 PK/PD 解析
＜薬物動態及び薬力学＞ Tirzepatide の用量及び曝露量と主要な有効性及び安全性との関連性を評価すること	用量／曝露 - 反応解析

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPGB［GPGB］試験）は、食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法（1000 mg／日以上、組入れ前 3 ヵ月以上）で血糖コントロールが不十分な T2DM 患者を対象とし、4 用量の tirzepatide の週 1 回投与の安全性、有効性、及び PK/PD を、デュラグルチド 1.5 mg 週 1 回投与又はプラセボ週 1 回投与と比較して評価するためにデザインされた 26 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照、第 2 相試験であった。

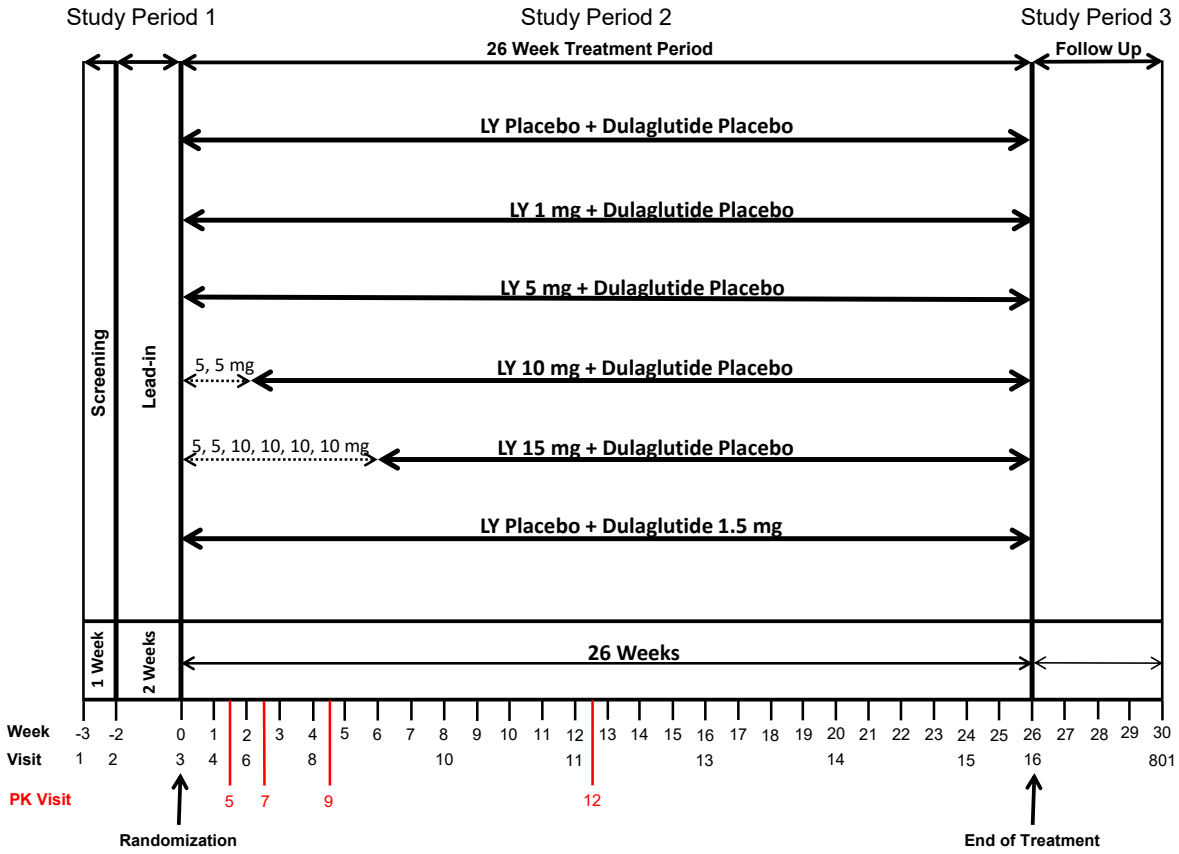
本試験は、以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.8-1）。

- スクリーニング後の導入期間：約 2 週間

- 投与期間：26 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

被験者を、ウェブ自動応答システムを用いて、以下の 6 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付けの層別因子には、ベースラインの HbA1c のカテゴリー（8.5%未満、8.5%以上）、body mass index（BMI）のカテゴリー（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、及びメトホルミン使用の有無を用いた。

- Tirzepatide 1 mg 群
- Tirzepatide 5 mg 群
- Tirzepatide 10 mg 群
- Tirzepatide 15 mg 群
- プラセボ群
- デュラグルチド 1.5 mg 群



Abbreviations: LY = tirzepatide; PK = pharmacokinetics.

図 2.7.6.8-1　試験デザイン（GPGB 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

いずれの投与群も治験薬を週 1 回皮下投与した。各群の治験薬の用量と投与期間を以下に示す。

Tirzepatide 1 mg 群	Tirzepatide 1 mg を 26 週間投与した
Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 5 mg を 26 週間投与した
Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、5 mg から開始し 2 週間投与後、10 mg を 24 週間投与した
Tirzepatide 15 mg 群	Tirzepatide を用量漸増レジメンで、5 mg から開始し 2 週間投与後、10 mg を 4 週間投与し、その後 15 mg を 20 週間投与した
プラセボ群	プラセボを 26 週間投与した
デュラグルチド 1.5 mg 群	デュラグルチド 1.5 mg 群を 26 週間投与した

被験者数

	Tirzepatide 1 mg 群	Tirzepatide 5 mg 群	Tirzepatide 10 mg 群	Tirzepatide 15 mg 群	プラセボ群	デュラグルチド 1.5 mg 群	合計
計画例数	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 50 例	約 300 例
無作為化例数	53 例	55 例	52 例	53 例	51 例	54 例	318 例
治験薬の投与例数（1 回以上）	52 例	55 例	51 例	53 例	51 例	54 例	316 例
試験完了例数	44 例	52 例	48 例	45 例	45 例	49 例	283 例

主な選択基準

- 18 歳以上 75 歳以下の、男性又は妊娠していない女性
- 罹患期間が 6 ヵ月以上の T2DM（世界保健機関［WHO］の分類に基づく）患者
- スクリーニングの HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下の患者
- 組入れの 3 ヵ月以上前から、食事療法及び運動療法のみ、又は食事療法及び運動療法に加えて安定した用量のメトホルミン単独療法を受けている患者
- BMI が 23 kg/m^2 以上 50 kg/m^2 以下の患者

すべての選択除外基準は GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜解析対象集団＞

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象として実施した。mITT 解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後のデータが得られた、すべての被験者を含めた。

HbA1c 及び体重の解析は、治験実施計画書に適合した解析対象集団も対象として実施した。

安全性データの解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団には、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

＜有効性＞

主要解析は mITT 解析対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とし、ベイズ流の用量反応モデルを用いて、HbA1c のベースラインからの変化量を解析した。さらに、mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とした解析も、ベイズ流の用量反応モデルを用いて実施した。また、体重のベースラインからの変化量の解析も、これら 2 つの集団を対象とし、ベイズ流の用量反応モデルを用いて実施した。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目では、制限付き最尤法（restricted maximum likelihood：REML）による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いて、ベースラインからすべての来院時点までの変化量を推定した。このモデルには固定効果として投与群、層別因子（ベースラインの HbA1c のカテゴリー、BMI のカテゴリー、及びメトホルミン使用の有無）、来院時点、及び来院時点 - 治験薬投与の交互作用を、共変量として従属変数のベースライン値を、変量効果として被験者を含めた。連続変数である HbA1c のベースライン値を共変量とする HbA1c の変化量の解析では、HbA1c の層別因子をモデルに含めなかった。最終観測値の代入（last-observation-carried-forward：LOCF）法を用いた共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）も実施した。MMRM 及び ANCOVA 解析は、mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）及び mITT 解析対象集団（すべてのデータを含む）を対象として実施した。

HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合は、経時的ロジスティック回帰分析で解析した。

＜安全性＞

安全性パラメータには、有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による治験薬の投与中止の発現割合、低血糖の発現割合及び発現率、ADA、バイタルサイン、心電図、並びに臨床検査パラメータを含めた。有害事象は MedDRA version 21.0 を用いて読み替えた。

安全性のカテゴリーデータ（有害事象及び低血糖事象の発現割合など）は、一覧表及び要約表を作成した。低血糖データの解析では、レスキュー治療開始後のデータを除外した。バイタルサイン、心電図、及び一部の臨床検査パラメータの解析では、有効性解析と同様の MMRM 解析を用いた。

＜薬物動態／薬力学＞

非線形混合効果モデル及び共変量の検討により、母集団 PK/PD 解析を行った。Tirzepatide 用量又は濃度と、忍容性（胃腸関連有害事象［悪心、嘔吐、及び下痢］など）、安全性（Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔［QT interval using Fridericia's correction：QTcF］及び心拍数など）、及び有効性（血糖値、HbA1c、及び体重など）との関連性を解析した。

2.7.6.8.2　試験成績

被験者集団

スクリーニングを受けた 555 例のうち、318 例がいずれかの投与群に無作為割付けされた。このうち 2 例が治験薬の投与前に試験を中止し、316 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。無作為

割付けされた 318 例のうち 283 例（89%）が、安全性の後観察期間を含めて試験を完了した。35 例（11%）が試験を中止し、そのうち 6 例は安全性の後観察期間中に試験を中止した。試験を中止した被験者数に投与群間で大きな違いはなかった。試験の中止又は完了を問わず、全体で 58 例（18.2%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した被験者数は、tirzepatide 15 mg 群で 18 例（34%）であり、他の投与群と比較して統計学的に有意に多かった（p=0.037）。

mITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた。被験者の平均年齢（SD）は 57（8.5）歳であり、53.2%が男性であった。被験者の大部分は白人（80.6%）であり、白人被験者の 50.5%がヒスパニック又はラテン系であった。HbA1c の平均値（SD）は 8.1（1.0）%であり、T2DM の平均罹患期間（SD）は 8.5（6.2）年であった。平均体重（SD）は 91.5（20.9）kg であり、BMI の平均値（SD）は 32.6（5.8）kg/m^2 であった。

被験者集団の詳細は GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure GPGB.10.1 及び APP 20 Demographics に示す。

有効性の結果

提示した解析結果は、すべて mITT 解析対象集団を対象としたものである。

＜主要評価項目＞

主要目的は、HbA1c のベースラインからの変化量を指標とし、mITT 解析対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）を対象としたベイズ解析で、tirzepatide の週 1 回皮下投与の用量反応性をプラセボと比較して示すことであった。すべての tirzepatide 群で投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの低下量がプラセボ群と比較して大きく、用量反応性が認められ、主要目的は達成された （表 2.7.6.8-1）。

優越性マージン-0.8%として、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群はプラセボ群に対する優越性を示した。また、これらの tirzepatide 群はデュラグルチド 1.5 mg 群に対する非劣性も示した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群では、デュラグルチド 1.5 mg 群との比較で 80%信用区間の上限はいずれも-0.3%未満であり、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して HbA1c の低下量が大きかったことが示された。

MMRM 解析の結果も同様であり、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して、HbA1c の低下量に統計学的に有意な差が認められた。mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とした MMRM 解析では、投与 26 週時の tirzepatide 15 mg 群で最大の HbA1c 低下が認められた。mITT 解析対象集団（すべてのデータを含む）を対象とした MMRM 解析では、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で同程度の HbA1c 低下が認められたが、このことは tirzepatide 10 mg 群と比較して 15 mg 群で治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かったことにより説明できる。

表 2.7.6.8-1　ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 低下量の解析データセットごとの結果（mITT 解析対象集団）（GPGB 試験）

		HbA1c (%) CFB at 26 wks (vs. pbo)	HbA1c p-value (vs. pbo) or CS[a]
Placebo	MMRM analyses (all data)	0.1 (-)	-
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	0.1 (-)	-
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-0.1 (-)[b]	
	Bayesian analyses (without rescue)	-0.1 (-)[b]	-
LY 1 mg	MMRM analyses (all data)	-0.7 (-0.8)	p=.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-0.7 (-0.8)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-0.9 (-0.8)	(-0.95, -0.60)
	Bayesian analyses (without rescue)	-1.1 (-1)[b]	(-1.22, -0.79)
LY 5 mg	MMRM analyses (all data)	-1.5 (-1.6)	p<.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-1.6 (-1.7)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-1.8 (-1.7)	(-1.95, -1.53)
	Bayesian analyses (without rescue)	-1.7 (-1.7)[b]	(-1.88, -1.46)
LY 10 mg	MMRM analyses (all data)	-1.8 (-1.9)	p<.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-2.0 (-2.1)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-2.2 (-2.1)	(-2.28, -1.87)
	Bayesian analyses (without rescue)	-1.9 (-1.8)[b]	(-2.04, -1.61)
LY 15 mg	MMRM analyses (all data)	-1.8 (-1.9)	p<.001
	MMRM analyses (on treatment without rescue)	-2.4 (-2.5)	p<.001
	Bayesian analyses (on treatment without rescue)	-2.3 (-2.2)	(-2.42, -2.01)
	Bayesian analysis (without rescue)	-1.9 (-1.9)[b]	(-2.11, -1.67)

Abbreviations: CFB = change from baseline; CS = 80% credible set; HbA1c = hemoglobin A1c; LY = tirzepatide; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-model repeated measures; pbo = placebo; wks = weeks.

[a] 80% credible set.

[b] Posterior mean and posterior mean CFB difference from placebo for HbA1c.

＜副次評価項目＞

血糖コントロール、体重及び腹囲

以下の副次評価項目を、各 tirzepatide 群とデュラグルチド 1.5 mg 群又はプラセボ群の間で比較した。

- 投与 12 週時及び 26 週時の HbA1c
- 投与 12 週時及び 26 週時の体重
- 投与 12 週時及び 26 週時の空腹時血糖値
- 投与 26 週時の腹囲

いずれの tirzepatide 群でも、デュラグルチド 1.5 mg 群と同様に、すべての評価項目でベースラインからの変化量（低下又は減少）が、プラセボ群と比較して大きかった。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群では、すべての評価項目でベースラインからの変化量（低下又は減少）が、いずれの評価時点でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。また、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では、すべての評価項目でベースラインからの変化量（低下又は減少）が、いずれの評価時点でも、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.8-2）。

HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群それぞれと比較して統計学的に有意に高かった。Tirzepatide 5 mg 群の HbA1c が 6.5%以下になった被験者の割合及び 7.0%未満になった被験者の割合は、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に高かった。Tirzepatide 5 mg 群の体重が 5%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群それぞれと比較して統計学的に有意に高かったが、体重が 10%以上減少した被験者の割合は、これら 2 群に対する統計学的な有意差が認められなかった（表 2.7.6.8-3）。

表 2.7.6.8-2　HbA1c、体重、空腹時血糖、及び腹囲の MMRM 解析の概要（mITT 解析対象集団）（GPGB 試験）

	HbA1c (%) CFB		Body Weight (kg) CFB		Fasting Glucose (mg/dL) CFB		Waist Circ. (cm) CFB
	12 weeks	26 weeks	12 weeks	26 weeks	12 weeks	26 weeks	26 weeks
Placebo							
mITT all data	-0.1	0.1	-1.0	-0.5	1.2	10.6	--
mITT on treatment without rescue	-0.1	0.1	-0.9	-0.4	1.6	15.5[a]	-1.3
LY 1 mg							
mITT all data	-0.9[a,b,c]	-0.7[a,b]	-0.7	-0.9	-9.3	-7.2[bc]	--
mITT on treatment without rescue	-0.9[a,b,c]	-0.7[a,b]	-0.7[c]	-0.9	-9.9	-6.8[b]	-2.1[a]
LY 5 mg							
mITT all data	-1.7[a,b,c]	-1.5[a,b,c]	-3.8[a,b,c]	-4.7[a,b]	-41.0[a,b,c]	-39.1[a,b]	--
mITT on treatment without rescue	-1.7[a,b,c]	-1.6[a,b,c]	-4.0[a,b,c]	-4.8[a,b]	-43.1[a,b,c]	-40.7[a,b,c]	-5.1[a,b,c]
LY 10 mg							
mITT all data	-2.0[a,b,c]	-1.8[a,b,c]	-6.4[a,b,c]	-8.4[a,b,c]	-56.2[a,b,c]	-55.7[a,b,c]	--
mITT on treatment without rescue	-2.0[a,b,c]	-2.0[a,b,c]	-6.4[a,b,c]	-8.7[a,b,c]	-56.3[a,b,c]	-60.7[a,b,c]	-7.4[a,b,c]
LY 15 mg							
mITT all data	-1.8[a,b,c]	-1.8[a,b,c]	-6.4[a,b,c]	-9.0[a,b,c]	-48.9[a,b,c]	-45.7[a,b,c]	--
mITT on treatment without rescue	-2.1[a,b,c]	-2.4[a,b,c]	-7.7[a,b,c]	-11.3[a,b,c]	-63.6[a,b,c]	-57.5[a,b,c]	-10.2[a,b,c]
Dula 1.5 mg							
mITT all data	-1.2[a,b]	-1.1[a,b]	-2.0[a]	-2.6[a]	-24.5[a,b]	-24.8[a,b]	--
mITT on treatment without rescue	-1.2[a,b]	-1.1[a,b]	-2.1[a]	-2.7[a,b]	-22.7[a,b]	-21.2[a,b]	-2.5[a]

Abbreviations: CFB = change from baseline; Circ. = circumference; Dula = dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; LY = tirzepatide; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed-model repeated measures.

[a] Significantly different from baseline, p≤.05.

[b] Significantly different from placebo, p≤.05.

[c] Significantly different from dulaglutide 1.5 mg, p≤.05.

表 2.7.6.8-3　投与 26 週時に HbA1c 及び体重の目標値を達成した被験者の割合（mITT 解析対象集団）（GPGB 試験）

	HbA1c (%) n/N (%)		Body Weight (kg) CFB n/N (%)	
	<7%	**≤6.5%**	**≥5%**	**≥10%**
Placebo				
mITT on treatment	6/41 (14.6)	1/41 (2.4)	0/41	0/41
LY 1 mg				
mITT on treatment	16/44 (36.4)[a,b]	7/44 (15.9)[a,b]	7/44 (15.9)	3/44 (6.8)
LY 5 mg				
mITT on treatment	33/47 (70.2)[a,b]	30/47 (63.8)[a,b]	24/48 (50.0)[a,b]	8/48 (16.7)
LY 10 mg				
mITT on treatment	40/43 (93)[a,b]	37/43 (86.0)[a,b]	34/44 (77.3)[a,b]	20/44 (45.5)[a,b]
LY 15 mg				
mITT on treatment	31/35 (88.6)[a,b]	28/35 (80.0)[a,b]	30/35 (85.7)[a,b]	19/35 (54.3)[a,b]
Dula 1.5 mg				
mITT on treatment	27/47 (57.4)[a]	20/47 (42.6)[a]	12/47 (25.5)[a]	5/47 (10.6)

Abbreviations: CFB = change from baseline; Dula = dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; LY = tirzepatide; mITT = modified intent-to-treat; N = number of overall patients; n = number of patients in category.

[a] Significantly different from placebo, p≤.05.

[b] Significantly different from dulaglutide 1.5 mg, p≤.05.

脂質

投与 26 週時のトリグリセリドは、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で、ベースラインから統計学的に有意に低下した。また、投与 26 週時の総コレステロールは、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、ベースラインから統計学的に有意に低下した。Tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のトリグリセリド及び総コレステロールの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、用量反応性が認められた。さらに tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群のトリグリセリドの低下量は、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。

投与 26 週時の HDL-C のベースラインからの低下量に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

mITT 解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）を対象とした解析の結果、投与 26 週時の LDL-C のベースラインからの低下量は、tirzepatide 15 mg 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

薬物動態及び薬力学の結果

母集団 PK 解析より得られた tirzepatide の PK パラメータの推定値は以下のとおりであった。

- 半減期の平均値は 5.3 日であり、見かけのクリアランス（CL/F）は 0.0683 L/hr、見かけの分布容積（V/F）は 12.6 L であった。
- Tirzepatide の曝露量は用量に比例して増加した。
- 体重のみが、吸収速度定数、CL/F、及び V/F に対する共変量として統計学的に有意であった。体重 1 kg の増加につき tirzepatide の曝露量は 0.9%減少した。

- ADA の状態（陽性又は陰性）及び抗体価（範囲：0～1:5120）は tirzepatide の PK に重要な影響を及ぼさなかった。

また、用量反応データに基づく母集団 PK/PD 解析結果より、tirzepatide（用量 1～15 mg）の空腹時血糖、HbA1c、及び体重減少に関する曝露 - 反応関係の把握が可能になった。

安全性の結果

治験薬の投与を 1 回以上受けた、tirzepatide 1 mg 群 52 例、tirzepatide 5 mg 群 55 例、tirzepatide 10 mg 群 51 例、tirzepatide 15 mg 群 53 例、プラセボ群 51 例、及びデュラグルチド 1.5 mg 群 54 例が安全性解析対象集団に含まれた。

本試験の投与期間及び安全性の後観察期間に認められた有害事象の概要を表 2.7.6.8-4 に示した。

表 2.7.6.8-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPGB 試験）

Number of Subjects*a	Placebo (N=51)	LY 1mg (N=52)	LY 5mg (N=55)	LY 10mg (N=51)	LY 15mg (N=53)	Dula 1.5mg (N=54)	Total (N=316)	P-value *d*e
Deaths*b	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	.323*e
Serious Adverse Events	2 (3.9)	2 (3.8)	1 (1.8)	3 (5.9)	2 (3.8)	3 (5.6)	13 (4.1)	.903*e
Discontinuations from Study due to an Adverse Event or Death	1 (2.0)	1 (1.9)	0	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.7)	7 (2.2)	.789*e
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	2 (3.9)	2 (3.8)	5 (9.1)	3 (5.9)	13 (24.5)	6 (11.1)	31 (9.8)	.003*d
Treatment-emergent Adverse Events	27 (52.9)	26 (50.0)	40 (72.7)	40 (78.4)	45 (84.9)	40 (74.1)	218 (69.0)	<.001*d
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	8 (15.7)	13 (25.0)	22 (40.0)	27 (52.9)	36 (67.9)	23 (42.6)	129 (40.8)	<.001*d

Abbreviations: N = number of subjects in Safety population;n = number of subjects with treatment period adverse event;
Dula 1.5mg = dulaglutide 1.5mg once weekly;
LY 1mg = LY3298176 1mg once weekly;
LY 5mg = LY3298176 5mg once weekly;
LY 10mg = Titration dose group of LY3298176 once weekly with highest dose of 10mg;
LY 15mg = Titration dose group of LY3298176 once weekly with highest dose of 15mg.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values are from Chi-square test.
*e - p-values are from Fisher's exact test.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験では 1 例の死亡が認められた。この被験者はプラセボ群であり、治験薬の最終投与後に死亡した。死因は肺腺癌であった。

投与期間及び安全性の後観察期間に、13 例（全体の 4.1%、内訳は tirzepatide 群 8 例［3.8%］、プラセボ群 2 例［3.9%］、デュラグルチド群 3 例［5.6%］）で合計 23 件の重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.8-4）。全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び胆嚢炎（各 2 例）のみであった。最も多く重篤な有害事象が認められた器官別大分類（System Organ Class：SOC）は、「感染症および寄生虫症」（4 例）及び「胃腸障害」（3 例）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、tirzepatide 10 mg 群の 1 例で発現した急性腎障害、並びに tirzepatide 15 mg 群の 1 例で発現した小腸炎及び直腸周囲膿瘍であった。

死亡例の詳細を GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 12.3.1 に、投与群別の重篤な有害事象の基本語（preferred term：PT）及び発現例数を GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table GPGB.12.7 に、重篤な有害事象の一覧を GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Listing APP.23.8 に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

7 例（2.2%）が有害事象により試験を中止した。有害事象による試験中止の例数に投与群間で大きな違いはなかった。

31 例（9.8%）が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.8-4）。有害事象による治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、他の投与群と比較して tirzepatide 15 mg 群で高かった。治験薬の投与中止に至った SOC「胃腸障害」の有害事象で特に発現割合の高かった事象は、下痢及び悪心（各 4 例）であった。

＜比較的よく見られる有害事象＞

本試験では、218 例（69.0%）に有害事象が認められた。このうちの大部分の被験者（192 例［88.1%］）で認められた有害事象は、軽度又は中等度であった。

全体の発現割合が 5%以上である又はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた有害事象を表 2.7.6.8-5 に示す。

悪心、下痢、嘔吐、食欲減退、及び消化不良の発現割合には、全体で投与群間に統計学的に有意な差が認められた。この差は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でプラセボ群と比較してこれらの事象の発現割合が高かったことに起因している。また、下痢及び食欲減退は tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でデュラグルチド 1.5 mg 群より発現割合が高かった。

投与 26 週時までの発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」であった。発現割合の高かった「胃腸障害」は、悪心（20.3%）、嘔吐（10.8%）、及び下痢（19.0%）であった。これらの事象は、tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でプラセボ群より発現割合が高かった。Tirzepatide 群では、悪心、嘔吐、又は下痢を発現した被験者の割合に用量反応性が認められた。

悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群と同程度であり、tirzepatide 15 mg 群で最も発現割合が高かった。投与群ごとの悪心又は嘔吐の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 1 mg 群：5.8%
- Tirzepatide 5 mg 群：23.6%
- Tirzepatide 10 mg 群：27.5%
- Tirzepatide 15 mg 群：52.8%
- プラセボ群：5.9%
- デュラグルチド 1.5 mg 群：29.6%

下痢を発現した被験者の割合は、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群でおおむね用量反応性が認められ、一貫してデュラグルチド 1.5 mg 群より高かった。投与群ごとの下痢の発現割合を以下に示す。

- Tirzepatide 1 mg 群：13.5%
- Tirzepatide 5 mg 群：23.6%
- Tirzepatide 10 mg 群：23.5%
- Tirzepatide 15 mg 群：32.1%
- プラセボ群：3.9%
- デュラグルチド 1.5 mg 群：16.7%

Tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で認められた悪心、下痢、及び嘔吐の大部分は、用量漸増期間に発現し、重症度は軽度から中等度で、一過性の事象であった。高度の「胃腸障害」が認められた被験者はほとんどいなかった。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象（PT）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合を、GPGB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table GPGB.14.83 及び Table GPGB.14.84 に示す。

表 2.7.6.8-5　全体の発現割合が 5%以上、又はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた有害事象
（安全性解析対象集団）（GPGB 試験）

Preferred Term		Placebo (N=51)	LY 1 mg (N=52)	LY 5 mg (N=55)	LY 10 mg (N=51)	LY 15 mg (N=53)	Dula 1.5 mg (N=54)	Total (N=316)	p-Value
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Overall[a]
悪心	Nausea	3 (5.9)	2 (3.8)	11 (20.0)	11 (21.6)	21 (39.6)	16 (29.6)	64 (20.3)	<0.001
下痢	Diarrhoea	2 (3.9)	7 (13.5)	13 (23.6)	12 (23.5)	17 (32.1)	9 (16.7)	60 (19.0)	0.003
食欲減退	Decreased Appetite	1 (2.0)	2 (3.8)	11 (20.0)	13 (25.5)	10 (18.9)	3 (5.6)	40 (12.7)	<0.001
嘔吐	Vomiting	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (7.3)	8 (15.7)	14 (26.4)	5 (9.3)	34 (10.8)	<.001
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (5.5)	2 (3.9)	3 (5.7)	6 (11.1)	17 (5.4)	0.483
浮動性めまい	Dizziness	2 (3.9)	4 (7.7)	2 (3.6)	2 (3.9)	5 (9.4)	1 (1.9)	16 (5.1)	0.528
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	6 (11.8)	2 (3.8)	2 (3.7)	11 (3.5)	0.016

Abbreviations: Dula = dulaglutide; LY = tirzepatide; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with events meeting specified criteria.

[a] P-Values for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

全体として、ベースライン後から投与26週時までに血糖値70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖事象が発現した被験者数は18例であった。これら18例の内訳及び投与群ごとの割合を以下に示す。

- Tirzepatide 1 mg群：1/52例（1.9%）
- Tirzepatide 5 mg群：4/55例（7.3%）
- Tirzepatide 10 mg群：5/51例（9.8%）
- Tirzepatide 15 mg群：4/53例（7.5%）
- プラセボ群：2/51例（3.9%）
- デュラグルチド1.5 mg群：2/54例（3.7%）

血糖値54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖事象は、tirzepatide 5 mg群の1例（1.8%）、10 mg群の3例（5.9%）、及び15 mg群の1例（1.9%）で発現した。高度の低血糖事象が認められた被験者はいなかった。

膵関連の安全性

Tirzepatide 5 mg群の2例が膵炎と診断された。1例は2回目の治験薬投与後に上腹部症状、及び基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の3倍以上のリパーゼ値上昇に基づき膵炎と診断された。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでの膵臓の形態は正常であった。もう1例は、治験薬の投与中止から1.5ヵ月後に重篤な有害事象の膵炎を発現した。その約1ヵ月後、この被験者は2回目の重篤な有害事象の膵炎を発現した。いずれの事象も症状及びCTスキャンでの陽性に基づく診断であり、本被験者はすべての規定の来院時点で膵酵素の上昇は認められなかった。

アミラーゼ値及びリパーゼ値の中央値は、tirzepatide 5 mg群、10 mg群、及び15 mg群、並びにデュラグルチド1.5 mg群でプラセボ群と比較して高かったが、すべて基準範囲内であった。プラセボ群の1例で、ULNの3倍以上のアミラーゼ値上昇が認められた。本試験中にULNの3倍以上のリパーゼ値上昇は全体で19例（プラセボ群：2例、tirzepatide 1 mg群：2例、tirzepatide 5 mg群：5例、tirzepatide 10 mg群：4例、tirzepatide 15 mg群：2例、デュラグルチド1.5 mg群：4例）に認められた。上述の膵炎の例を除いて、これらのリパーゼ値上昇は無症状であり、膵炎又はその他の有害事象との関連はなかった。Tirzepatideが膵酵素に及ぼした影響は、インクレチン関連の血糖降下薬で既知の影響と一貫していた。

心血管系の安全性

重篤な心血管系イベントが4例で8件報告された。

- Tirzepatide 1 mg群：1例3件（冠動脈閉塞、トルサード　ド　ポアント、及び心室細動）
- Tirzepatide 5 mg群：0例
- Tirzepatide 10 mg群：1例1件（腸間膜静脈血栓症）
- Tirzepatide 15 mg群：1例3件（進行性高血圧、一過性脳虚血発作、及び椎骨脳底動脈不全）
- プラセボ群：0例

- デュラグルチド 1.5 mg 群：1 例 1 件（冠動脈疾患）

これらの事象はいずれも死亡に至らなかった。

甲状腺関連の安全性

本試験中に C 細胞過形成、甲状腺髄様癌、及び甲状腺新生物は報告されなかった。無症状のカルシトニン値のベースラインからの増加が、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群、並びにデュラグルチド 1.5 mg 群で認められたが、投与群間に違いはなく、最大値が 35 ng/L 以上であった被験者はいなかった。

アレルギー及び過敏症反応、並びに注射部位反応

有害事象の過敏症（PT）は 3 例に認められた。2 例がプラセボ群、1 例が tirzepatide 15 mg 群であった。これらの過敏症はいずれも治験薬の投与中止に至らず、すべて 1 週間以内に回復した。

注射部位反応は 17 例で 37 件報告された。最も多く認められた注射部位反応は内出血（27 件）であった。

バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でベースラインからわずかに低下し、プラセボ群ではベースラインからわずかに上昇していた。

脈拍数は、各 tirzepatide 群及びデュラグルチド 1.5 mg 群でベースラインから増加し、大部分の投与群で投与 8 週時にピークに達した。その後、脈拍数は減少したがベースラインまで戻るには至らなかった。安全性解析対象集団（治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く）では、投与 8 週時の脈拍数は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群でベースラインから統計学的に有意に増加した。また、投与 8 週時までの増加量は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。また、投与 26 週時でも、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群の脈拍数はベースラインより統計学的に有意に増加していたが、プラセボ群と比較すると増加量に統計学的な有意差は認められなかった。安全性の後観察期間では、脈拍数はさらに減少した。

心電図

QTcF、PR 間隔、及び QRS 間隔は、tirzepatide 群とデュラグルチド 1.5 mg 群又はプラセボ群の間で臨床的に重要な違いは認められなかった。

心電図では、tirzepatide 5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群、及びデュラグルチド 1.5 mg 群で心拍数が用量依存的に増加した。これらの増加は、ベースライン後の心電図データを最初に確認した投与 8 週時に、既に顕著であった。心拍数の投与 8 週時までの増加量は、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、tirzepatide 15 mg 群でデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった（安全性解析対象集団［治験薬の投与中止後又はレスキュー治療開始後のデータを除く］）。投与 12 週時までの心拍数の増加量は、tirzepatide 15 mg 群で、プラセボ群及びデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかったが、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群、並びにデュラグルチド 1.5 mg 群では、プラセボ群と比較して統

計学的に有意な差はなかった。投与 26 週時までの心拍数の増加量は、tirzepatide 15 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意な差が継続していたが、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなかった。安全性の後観察期間では、心拍数は減少した。

抗薬物抗体

Tirzepatide 投与を受け、tirzepatide に対する ADA が評価可能な被験者（209 例）のうち 12.9%（27 例）がベースラインで ADA 陽性であり、40.7%（85 例）が治験薬投与後に TEADA 陽性であった。この 85 例中 75 例が低抗体価（67%：1:20～1:80、21%：1:160～1:320）であり、残り 10 例（11.8%）の抗体価は 1:640～1:1280 であった。抗体価のより高い ADA 陽性被験者数の増加は、おおむね用量依存的であった。用量増加に伴う tirzepatide に対する ADA 抗体価の上昇は、高用量では tirzepatide の曝露量が大きいことに関連する可能性があるが、注射回数が多いこととの関連も考えられる。Tirzepatide に対する ADA の発現は、tirzepatide の安全性、有効性、及び PK に影響を及ぼさないと考えられた。中和抗体の測定法のバリデーションが完了していないことから、in vitro での中和活性は評価していない。

2.7.6.8.3　結論

- 本試験で用いた用量範囲（1～15 mg）の tirzepatide 群では、HbA1c の投与 26 週時までの低下量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、用量反応性が認められた。また、tirzepatide 5～15 mg の投与で認められた HbA1c の低下量は、デュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。
- Tirzepatide 群では、投与 26 週時の体重の減少量はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、用量反応性が認められた。また、tirzepatide 10 mg 群及び 15 mg 群では、投与 26 週時の体重の減少量はデュラグルチド 1.5 mg 群と比較して統計学的に有意に大きかった。
- Tirzepatide の安全性プロファイルはデュラグルチド 1.5 mg 投与とおおむね類似しており、インクレチン関連の血糖降下薬の安全性プロファイルと一貫していた。Tirzepatide 群で発現割合の高かった有害事象は胃腸関連有害事象であった。悪心又は嘔吐の発現割合は、tirzepatide 5 mg 群及び 10 mg 群ではデュラグルチド 1.5 mg 群と同程度であり、tirzepatide 15 mg群ではデュラグルチド1.5 mg群より高かった。下痢の発現割合は、tirzepatide 5 mg群、10 mg 群、及び 15 mg 群でデュラグルチド 1.5 mg 群より高かった。胃腸関連有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。これらの忍容性プロファイルは、tirzepatide 5 mg 群では規定用量（用量漸増期間なし）での投与期間に観察され、10 mg 群及び 15 mg 群では短期間の用量漸増期間（それぞれ 2 週間及び 6 週間）に観察された。
- Tirzepatide の投与を受けた被験者の約 40%が TEADA を発現した。ADA の発現による tirzepatide の曝露量への影響は認められなかった。また、ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者での HbA1c のベースラインからの変化量の解析で示されたように、tirzepatide の血糖値降下作用にも影響は認められなかった。さらに、ADA と過敏症関連事象の関連も認められなかった。
- インクレチン関連の血糖降下薬に関連する安全性の評価項目を含め、その他の臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

本試験で認められた tirzepatide の安全性及び有効性プロファイルは、T2DM 患者に対する治療薬としての tirzepatide の今後の開発を支持するものであった。

2.7.6.9　I8F-JE-GPHZ 試験（評価資料[a]、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

標題

Efficacy and Safety of Once Weekly Tirzepatide in Participants with Obesity Disease: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial (SURMOUNT-J)

2.7.6.9.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

18 施設（日本）

試験実施期間

2021 年 5 月 10 日（最初の被験者の来院日）～2023 年 6 月 24 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
投与 72 週時点のベースラインからの体重減少で、チルゼパチド 10 mg、15 mg、又は両方の週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。	• 投与 72 週時点の体重の平均変化率（%） • 投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
副次目的	
以下の項目について、チルゼパチド 10 mg、15 mg、又は両方の週 1 回投与の有効性をプラセボと比較する。 • 肥満に関連する健康障害の改善（投与 72 週時点）	• ベースラインから投与 72 週時点で以下の基準を満たした被験者の割合 o スクリーニング時の body mass index（BMI）が 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満の被験者では、2 つ以上の肥満に関連する健康障害が改善 o スクリーニング時の BMI が 35 kg/m^2 以上の被験者では、1 つ以上の肥満に関連する健康障害が改善
• 肥満に関連する健康障害を示す臨床検査値の改善（投与 72 週時点）	• ベースラインから投与 72 週時点の以下の臨床検査値の平均変化量 o 2 時間経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test：OGTT）グルコース値（スクリーニング時に耐糖能異常［impaired glucose tolerance：IGT］を有する被験者のみ） o 空腹時血糖値（スクリーニング時に IGT

a　1 施設（施設番号 [redacted]）で治験施設支援機関による医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

目的	評価項目
	を有する被験者のみ） o 空腹時脂質（トリグリセリド）（スクリーニング時に高脂血症を有する被験者のみ） o 肝臓脂肪含有率（hepatic fat fraction：HFF）（スクリーニング時に磁気共鳴画像診断法［magnetic resonance imaging：MRI］により非アルコール性脂肪性肝疾患［non-alcoholic fatty liver disease：NAFLD］と診断された被験者のみ）
• IGT の改善（投与 72 週時点）	• IGT の改善を達成した被験者の割合（スクリーニング時に IGT を有する被験者のみ）
• 高脂血症の改善（投与 72 週時点）	• 高脂血症の改善を達成した被験者の割合（スクリーニング時に高脂血症を有する被験者のみ）
• NAFLD の改善（投与 72 週時点）[a]	• NAFLD の改善を達成した被験者の割合（スクリーニング時に MRI により NAFLD と診断された被験者のみ）
• **体格に関連するパラメータ** • 体重の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• ベースラインから以下の基準を達成した被験者の割合 o 5%以上の体重減少（投与 24 及び 52 週時点のみ） o 7%以上の体重減少 o 10%以上の体重減少 o 15%以上の体重減少 o 20%以上の体重減少 • 以下の項目のベースラインからの平均変化量 o 体重の絶対値 o BMI • 体重のベースラインからの平均変化率（投与 24 及び 52 週時点のみ） • 平均超過体重減少
• 内臓脂肪組織（visceral adipose tissue：VAT）及び皮下脂肪組織（subcutaneous adipose tissue：SAT）の変化量（投与 72 週時点）	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量 o VAT o SAT o VAT/SAT 比 • 以下の項目のベースラインからの平均変化率（%） o VAT o SAT o VAT/SAT 比 • VAT 100 cm^2 未満を達成した被験者の割合（スクリーニング時の VAT が 100 cm^2 以上であった被験者のみ）
• 腹囲の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• 腹囲のベースラインからの平均変化量
• **IGT に関連するパラメータ（スクリーニング時に IGT を有する被験者のみ）** • IGT に関連するパラメータの変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量 o 空腹時血糖値 o ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）

目的	評価項目
	○ 空腹時インスリン ○ C ペプチド ○ Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance（HOMA2）-%B ○ HOMA2-%S
• **高脂血症に関連するパラメータ（スクリーニング時に高脂血症を有する被験者のみ）** • 空腹時脂質の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量 ○ トリグリセリド ○ 総コレステロール ○ 超低比重リポタンパク（very low density lipoprotein：VLDL）コレステロール ○ 低比重リポタンパク（low density lipoprotein：LDL）コレステロール（直接法） ○ 高比重リポタンパク（high density lipoprotein：HDL）コレステロール ○ non-HDL コレステロール ○ 遊離脂肪酸
• **NAFLD に関連するパラメータ** • NAFLD／非アルコール性脂肪性肝炎バイオマーカーの変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量 ○ アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT） ○ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST） ○ γ-グルタミルトランスフェラーゼ ○ AST/ALT 比 ○ Keratin-18 M30 fragment ○ A fragment of the NH2-terminal propeptide of type III procollagen ○ Enhanced liver fibrosis ○ Fibrosis 4 index
• **その他のパラメータ** • 血圧の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量 ○ 収縮期血圧 ○ 拡張期血圧
• 尿酸値の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）	• 尿酸値のベースラインからの平均変化量
• **患者報告アウトカム** • 患者報告による身体機能の変化量（投与 72 週時点）	• Short-Form 36-item Health Survey Version 2（SF-36v2）acute 版身体機能領域スコアのベースラインからの平均変化量 • Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials version（IWQOL-Lite-CT）身体機能スコアの平均変化量
• 患者報告による健康状態の変化量（投与 72 週時点）	• European Quality of Life - 5 Dimensions 5 Level（EQ-5D-5L）での以下の項目のベースラインからの平均変化量 ○ インデックススコア ○ Visual analog scale（VAS）スコア

目的	評価項目
• 食事記録に基づく食事評価の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）[b]	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量 o 総脂肪 o 総炭水化物 o 総タンパク o 総カロリー摂取量
• 食欲に基づく食事評価の変化量（投与 24、52、及び 72 週時点）[c]	• 以下の項目のベースラインからの平均変化量（VAS） o 満足感 o 満腹感 o 予想食事量 o 空腹感 o 全体の食欲スコア
• **薬物動態（pharmacokinetic(s)：PK）／薬力学（pharmacodynamic(s)：PD）** • チルゼパチドの母集団 PK 特性を明らかにし、チルゼパチド濃度と有効性、安全性、忍容性及びファーマコジェネティクスの評価項目との関連性を探索する。	• 母集団 PK 及び母集団 PD パラメータ

肥満に関連する健康障害には、IGT、高脂血症、NAFLD を含む。

a チルゼパチド週 1 回投与の有効性をプラセボ群と比較するため、投与 72 週時点の両用量群の NAFLD の改善を併合した。

b 24、52 及び 72 週の来院前 1 週間のうち連続する又は連続しない 3 日間に、朝食、昼食、夕食及び間食を含む個々の 1 日の食事摂取量に関する情報（写真及び記録シート）を収集する。これらの記録は、摂食及び食欲の状況の測定に参加することに同意した被験者からのみ収集した。

c 24、52 及び 72 週の来院前 1 週間のうち連続する又は連続しない 3 日間に、食事（間食を含む）の前後の空腹感、満腹感、満足感及び予想食事量のパラメータを 100 mm VAS で記録して食欲を測定する。これらの記録は、摂食及び食欲の状況の測定に参加することに同意した被験者からのみ収集した。

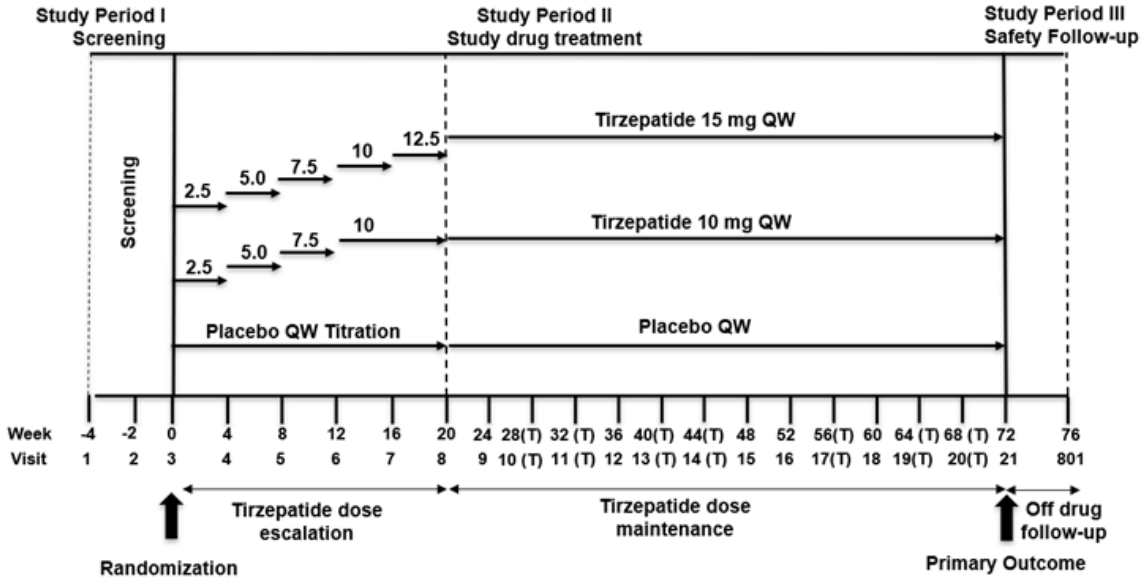
試験デザイン

本試験（I8F-JE-GPHZ［GPHZ］試験）は、第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である。BMI が 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満で肥満に関連する健康障害を 2 つ以上有する、又は BMI が 35 kg/m^2 以上で肥満に関連する健康障害を 1 つ以上有する日本人肥満症被験者を対象に、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せてチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg を週 1 回投与した場合の安全性及び有効性を検討した。

本試験は以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.9-1）。

- スクリーニング期間：4 週間
- すべての被験者を対象とした 20 週間の用量漸増期間を含む投与期間：72 週間
- 安全性に関する後観察期間：4 週間

本試験では、被験者をチルゼパチド 10 mg、15 mg、又はプラセボの週 1 回投与に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。



Abbreviations: QW = once weekly; T = telephone visit.
Note: All participants were randomly assigned to 72 weeks of treatment.

図 2.7.6.9-1　試験デザイン（GPHZ 試験）

治験薬の用量及び用量・投与期間

治験薬は、単回使用ペンを用いてチルゼパチド 10 mg、15 mg、又は対応するプラセボを週 1 回皮下投与した。初回投与はチルゼパチド 2.5 mg 又は対応するプラセボとした。最初の 4 週間は初回投与量の 2.5 mg で週 1 回投与し、その後割り付けられた用量に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。用量漸増期間は最長 20 週であった。

投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が被験者の上腕部に皮下投与とした。

被験者数

- 計画例数：261 例
- 無作為化例数 [b]：225 例
- 治験薬の投与完了例数[b]：192 例
- 試験完了例数 [b]：215 例

被験者数設定根拠

被験者数の決定は、チルゼパチド 10 mg 及びチルゼパチド 15 mg のプラセボに対する優越性の評価を、それぞれ両側有意水準 0.025 として 2 標本 t 検定により並行して実施することを想定した。統計学的検出力の算出については、共通の標準偏差（standard deviation：SD）が 10%、及び脱落率が 25%として、投与 72 週時点における体重の無作為割付時からの平均減少率（%）が、チルゼパチド 10 mg、15 mg、又は両方でプラセボと比較して 11%以上の差があると仮定した。

b　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 42 例を除く

上記の仮定のもと 261 例 1:1:1 の比でチルゼパチド 10 mg、15 mg、及びプラセボに無作為割付することにより、プラセボに対するチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の優越性を示す検出力がそれぞれ 90%以上となる。

投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、選択した被験者数及び無作為化の比率により、プラセボ群の 25%及びチルゼパチド群の 90%が目標を達成し、脱落率を 25%と仮定して、両側有意水準を 0.025 とし、Fisher の直接確率計算により並行して検討した場合に、プラセボに対するチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の優越性を示す検出力も 90%を超える。

主な選択基準及び除外基準

以下の基準を満たす場合、組み入れ対象とした。

- 20 歳以上
- BMI が
    - 27 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満であり、肥満に関連する健康障害を 2 つ以上有する

    又は、
    - 35 kg/m^2 以上であり、肥満に関連する健康障害を 1 つ以上有する
    - 肥満に関連する健康障害とは、スクリーニング時に以下の IGT、高脂血症又は NAFLD に該当する状態をいう
        - IGT：Visit 2 の 0 時間 OGTT が 110 mg/dL 以上又は 2 時間 OGTT が 140 mg/dL 以上に該当し、かつ Visit 1 及び Visit 2 で糖尿病の診断基準を満たさない。本試験では「糖尿病診療ガイドライン 2019」（Araki et al. 2020）の「境界型」に該当する空腹時血糖値異常も含むよう IGT を定義する
        - 高脂血症：Visit 1 及び Visit 2 のスクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 150 mg/dL 以上
        - NAFLD：Visit 2 の MRI プロトン密度脂肪率（集中測定機関）による HFF が 5%以上
- 自己報告により、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している

以下のいずれかの基準に該当した場合、組み入れ対象から除外した。

- 「糖尿病診療ガイドライン 2019」（Araki et al. 2020）の基準に該当する糖尿病を有する
    - ケトアシドーシス又は高浸透圧状態／昏睡の既往歴がある
    - スクリーニング時の臨床検査値が糖尿病の診断基準に該当する（HbA1c［6.5%以上］、血糖値［空腹時血糖値又は 0 時間 OGTT が 126 mg/dL 以上もしくは 2 時間 OGTT が 200 mg/dL 以上］など）
- アルコール摂取量が、女性で 1 週間に 7 単位超（純アルコール 140 g）、男性で 1 週間に 10.5 単位超（純アルコール 210 g）である
- NAFLD 以外の急性又は慢性肝疾患のエビデンスを有する
- 自己報告で、スクリーニング前 3 ヵ月以内に体重が 5 kg を超えて変化している
- 肥満に対して内視鏡又は機器を用いた治療を受ける予定がある、もしくは過去 6 ヵ月以内にそのような機器を抜去している

- スクリーニング時に集中測定機関で測定し、日本腎臓学会による係数を修正した Chronic Kidney Disease-Epidemiology 式で算出した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が、30 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害を有する
- 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の胃不全麻痺又は胃幽門閉塞など）を有する、又は胃腸の蠕動運動に直接作用する薬剤を常用している
- 急性膵炎又は慢性膵炎の既往歴を有する
- スクリーニング時の甲状腺刺激ホルモン値が 0.4～6.0 μIU/mL の範囲外にある
- 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満と診断されている
- 過去 2 年以内に活動性又は不安定な大うつ病性障害又はその他重度の精神疾患の既往歴を有する
- 無作為割付前 3 ヵ月以内に、急性心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中）、不安定狭心症、うっ血性心不全による入院、又はコントロール不良の高血圧などの心血管症状の既往歴を有する
- ニューヨーク心臓協会心機能分類 IV 度のうっ血性心不全を有する
- Visit 1 時に集中測定機関で測定した血清カルシトニン濃度が 35 ng/L 以上である
- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴を有する
- 進行性又は未治療の悪性腫瘍の既往歴を有する、又は臨床的に問題となる悪性腫瘍（基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、子宮頸部上皮内癌、又は前立腺上皮内癌を除く）の寛解から 5 年未満である
- グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬の禁忌である、本項に記載されていないその他の状態（過敏症、不耐容など）を有する
- 薬物乱用又はアルコール乱用、摂食障害もしくはその他の精神障害の既往歴を有する
- 臓器移植［角膜移植（角膜形成術）は除く］の経験を有する、又は移植待機中である
- HbA1c の測定に影響する血液疾患を有する
- グルココルチコイド療法が必要になる可能性がある
- 無作為割付前 3 ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
- スクリーニング前 18 ヵ月以内に避妊インプラント又は注射用避妊薬（Depo-Provera®など）を開始している

すべての選択基準及び除外基準を GPHZ 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団又はデータセット	定義
試験参加被験者	同意取得した全被験者
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割付された全被験者
Modified intent-to-treat（mITT）集団	無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者。

解析対象集団又はデータセット	定義
	被験者は無作為割付された投与群として解析した
Efficacy Analysis Set（EAS）	治験薬投与中止後（最終投与日＋7 日）のデータを除き、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ 画像診断（MRI や computed tomography［CT］）では、治験薬投与中止後（最終投与日＋14 日）のデータを除き、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
Full Analysis Set（FAS）	治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
Safety Analysis Set（SS）	治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、投与期間中及び安全性に関する後観察期間中に mITT 集団から得られたデータ

スクリーニング時に IGT、高脂血症、及び NAFLD を有する被験者を、それぞれ mITT-IGT 集団、mITT-HL 集団、及び mITT-NAFLD 集団とする。

＜統計に関する全般的考察＞

ほかに指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 0.05 で実施し、信頼区間（confidence interval：CI）は両側 95%で算出した。統計の要約及び解析においてデータは無作為割付された投与群にとして解析した。

ほかに指定しない限り、有効性及び安全性は mITT 集団を用いて評価した。ベースラインは、投与開始前に得られた最後の非欠測値と定義した。

連続変数で示される評価項目の要約統計量には、症例数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値を含めた。経時的に評価した連続変数である測定値に関して投与群間の比較をするための解析モデルは、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-model for repeated measures：MMRM）を用い、投与群、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、層別化因子を固定効果とし、共変量としてベースライン測定値を含めた。

＜有効性解析＞

主要及び副次目的の有効性評価では、Efficacy estimand で解析した。

Efficacy estimand

Efficacy estimand は、治験薬投与中止後のデータを除く、無作為割付された被験者での、低カロリー食及び身体活動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与 72 週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。

Treatment-regimen estimand

Treatment-regimen estimand は、治験薬の投薬遵守状況にかかわらず無作為割付された被験者での、低カロリー食及び身体活動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与 72 週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。

各解析で適用した統計モデルは該当する図表の脚注に示した。

詳細は、GPHZ 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）統計解析計画書及び GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Section 3.7.1 に示す。

＜安全性解析＞

有害事象は、電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に記載された用語から MedDRA version 26.0 に従って分類し、基本語（preferred term：PT）及び器官別大分類（system organ class：SOC）を用いて報告した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。

本試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象（AE of special interest：AESI）と定義した。

- 重症低血糖
- 膵炎（委員会／専門家が判定）
- 甲状腺悪性腫瘍及び C 細胞過形成
- 主要心血管イベント（委員会／専門家が判定）。心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院などであるが、これに限らない
- 上室性不整脈及び心伝導障害
- 過敏症の事象
- 注射部位反応
- アレルギー／過敏症反応（注射部位反応及び抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］の産生を含む）
- 肝胆道系疾患
- 高度の胃腸関連有害事象
- 急性の腎臓関連有害事象
- 抑うつ、自殺念慮、又は自殺行動

AESI の要約及び発現割合の解析は投与群ごとに示した。AESI の解析の詳細は GPHZ 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）統計解析計画書に示した。

＜薬物動態＞

PK 検体は、免疫原性評価用検体採取日（投与 0、4、12、24、52、72 週時並びに安全性の後観察期間の来院時）の投与前に免疫原性評価用検体と同時に採取した。検体採取のスケジュールは GPHZ 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）治験実施計画書で詳述した。GPHZ 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態／薬力学解析の詳細は、Population PK/PD report Japan addendum 2（第 5.3.3.5.2 項）に示した。

2.7.6.9.2　試験成績

被験者集団

GPHZ 試験では GCP 違反が認められた実施医療機関でスクリーニングを受けた 65 例（無作為割付された 42 例を含む）（以下、GCP 違反例）が被験者集団から除外された。その結果、計 348 例がスクリーニングを受け、225 例が無作為割付された。割り付けられた全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。有効性及び安全性の解析対象は、GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 42 例（プラセボ群 14 例、チルゼパチド 10 mg 群 15 例、チルゼパチド 15 mg 群 13 例）を除いた 225 例とした。以降の臨床成績は、GCP 違反例を除いた結果を示す。

試験を完了した被験者の割合は、各チルゼパチド群（10 mg 群 94.5%及び 15 mg 群 98.7%）及びプラセボ群（93.3%）でいずれも高かった。治験薬投与を完了した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群では 82.2%、チルゼパチド 15 mg 群では 84.4%であり、プラセボ群（89.3%）と比較して各チルゼパチド群で低かった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.1）。

治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、いずれの投与群でも有害事象（プラセボ群 5 例［6.7%］、チルゼパチド 10 mg 群 7 例［9.6%］、チルゼパチド 15 mg 群 8 例［10.4%］）であった。COVID-19 関連の有害事象又は混乱のために試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。試験中止の理由で最も多かったのは、プラセボ群では有害事象（3 例［4.0%］）であり、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では同意撤回（それぞれ 2 例［2.7%］及び 1 例［1.3%］）であった（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.1）。

人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で類似していた（GPHZ 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.2 項］Table GPHZ.8.7）。被験者はいずれも日本人であり、男性は 59.1%、被験者全体の年齢の平均値は 50.8 歳、BMI の平均値は 33.50 kg/m^2、体重の平均値は 92.04 kg であり、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 71.6%であった。スクリーニング時の HbA1c の平均値は 5.66%、トリグリセリドの平均値は 185.97 mg/dL、HFF の平均値（NAFLD として登録された被験者のみ）は 16.90%であった。

日本肥満学会の基準に基づいた肥満に関連する健康障害として、IGT を有していた被験者は 65.8%、脂質異常症を有していた被験者は 89.3%、高血圧症を有していた被験者は 53.3%、NAFLD を有していた被験者は 98.2%、高尿酸血症又は痛風を有していた被験者は 35.6%であった。

ベースライン（Visit 3）で降圧薬を使用していた被験者は 42.7%、脂質低下薬を使用していた被験者は 24.0%であった。

＜治験薬の曝露状況＞

試験期間中の治験薬の平均曝露期間は、プラセボ群で 67.98 週間、チルゼパチド 10 mg 群で 63.93 週間、チルゼパチド 15 mg 群で 67.14 週間であり、投与群間で同様であった。

有効性の結果

＜主要評価項目＞

Efficacy estimand に基づく有効性解析で、以下の主要目的に関する評価項目は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.9-1、図 2.7.6.9-2、表 2.7.6.9-2、及び図 2.7.6.9-3）。

- 投与 72 週時点の体重のベースラインからの平均変化率（%）
- 投与 72 週時点のベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

Treatment-regimen estimand に基づく有効性解析の結果は、Efficacy estimand に基づく有効性解析の結果と一致した。

表 2.7.6.9-1　投与 72 週時点の体重の変化率（mITT 集団［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	kg		
	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Efficacy estimand[a]			
Baseline, mean	92.0	92.5	91.9
Percent change from baseline at 72 weeks (%)	-1.7	-17.8†††	-22.7†††
Difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	-	-16.1*** (-18.7, -13.5)	-21.1*** (-23.6, -18.5)
Treatment-regimen estimand[b]			
Baseline, mean	92.0	92.4	91.7
Percent change from baseline at 72 weeks (%)	-1.8	-15.8†††	-20.8†††
Difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	-	-14.0*** (-16.6, -11.3)	-19.0*** (-21.6, -16.4)

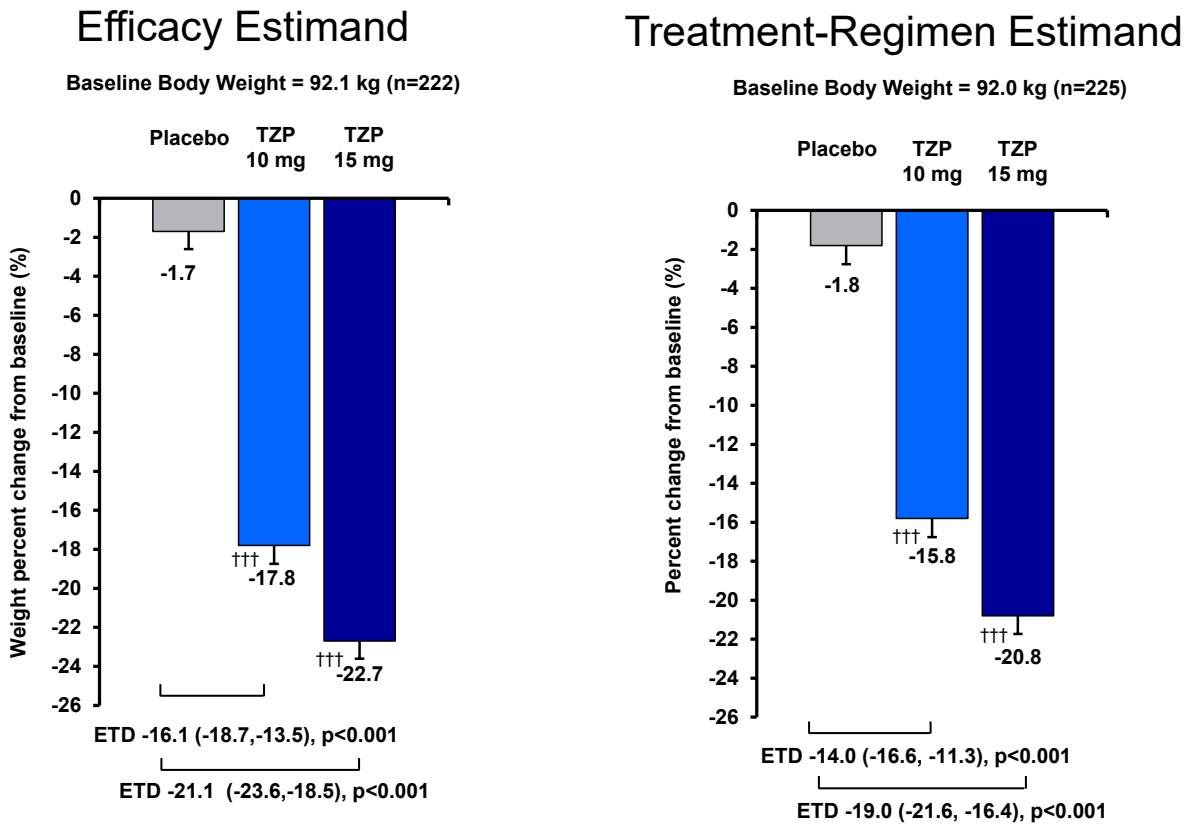
Abbreviations: - = not calculable; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Percent Change from Baseline) = Unstructured.

b ANCOVA with placebo imputation by treatment for missing data at 72 weeks.

*** p-value <0.001 versus placebo for superiority, ††† p-value <0.001 versus baseline.



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ETD = estimated treatment difference; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the analysis population; TZP = tirzepatide.
Note 1: Efficacy estimand: MMRM analysis, Modified Intent-to-Treat Population (Efficacy Analysis Set).
Treatment-regimen estimand: ANCOVA analysis, Modified Intent-to-Treat Population (Full Analysis Set).
Note 2: Data presented are least squares means ± standard errors.
††† p-value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.9-2　投与 72 週時点の体重の変化率（mITT 集団、［左図］EAS［GCP 違反例を除く］、［右図］FAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

表 2.7.6.9-2　投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団）（GPHZ 試験、EAS［GCP 違反例を除く］及び FAS［GCP 違反例を除く］）

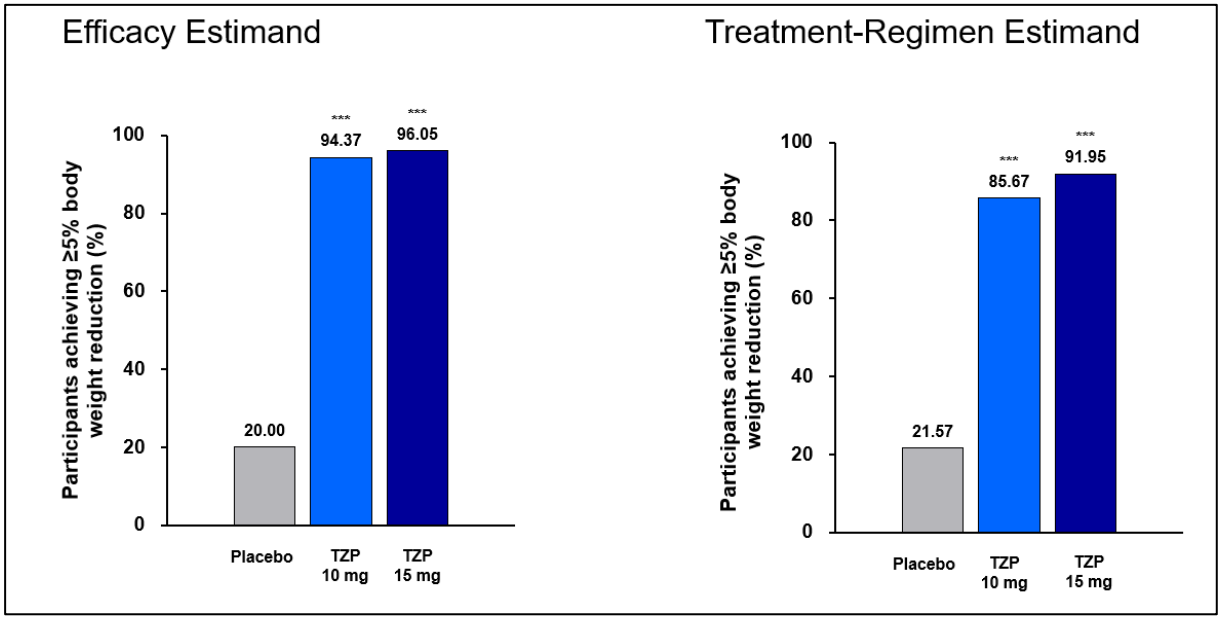
Parameters	%		
	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
Efficacy estimand[a]	20.00	94.37***	96.05***
Treatment-regimen estimand[b]	21.57	85.67***	91.95***

Abbreviations: MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

a Efficacy estimand: logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis, Modified Intent-to-Treat population (Efficacy Analysis Set).

b Treatment-regimen estimand: logistic regression with placebo imputation analysis, Modified Intent-to-Treat population (Full Analysis Set).

*** p-value <0.001 versus placebo.



Abbreviations: MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.

Note: Efficacy estimand: logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis, Modified Intent-to-Treat population (Efficacy Analysis Set).

Treatment-regimen estimand: logistic regression with placebo imputation analysis, Modified Intent-to-Treat population (Full Analysis Set).

***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-3　投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団、［左図］EAS［GCP 違反例を除く］、［右図］FAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

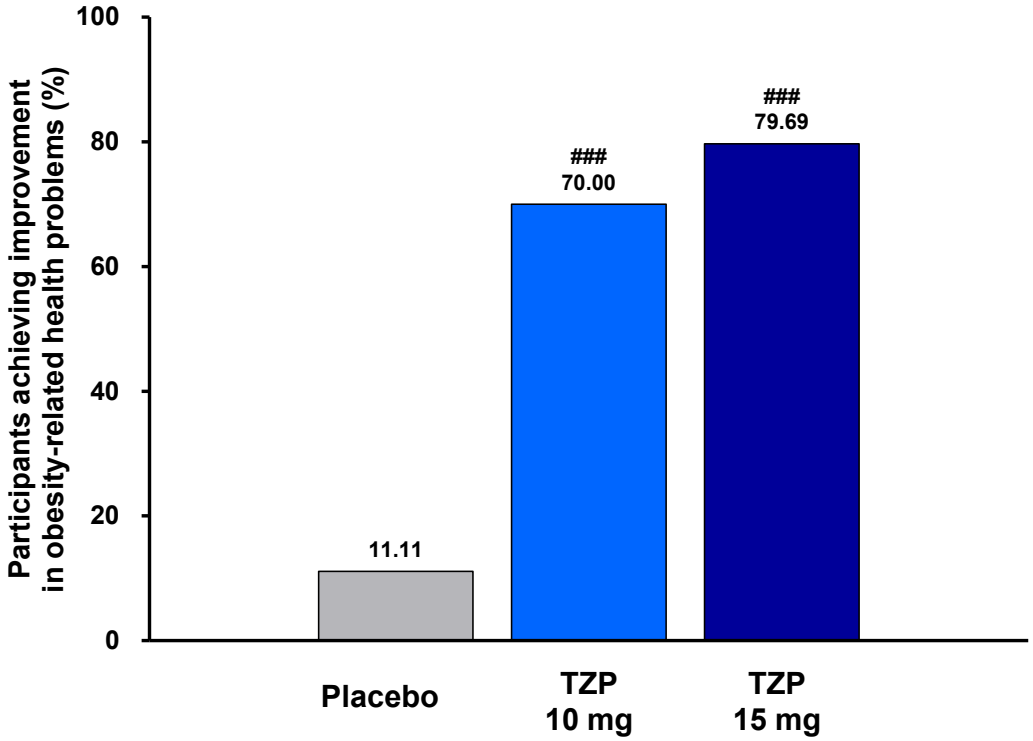
＜副次的評価項目＞

肥満に関連する健康障害が改善した被験者の割合

肥満に関連する健康障害の改善は、以下のように定義した。

- IGT の改善（スクリーニング時に IGT を有していた被験者のみ）
  正常血糖値の範囲に回復（0 時間 OGTT 110 mg/dL 未満かつ 2 時間 OGTT 140 mg/dL 未満）
- 高脂血症の改善（スクリーニング時に高トリグリセリド血症［トリグリセリド 150 mg/dL 以上］を有していた被験者のみ）
  正常範囲に回復（トリグリセリド 150 mg/dL 未満）又はベースラインから 30%以上低下
- NAFLD の改善（スクリーニング時の MRI で NAFLD［HFF 5%以上］と診断された被験者のみ）
  正常範囲に回復（HFF 5%未満）又はベースラインから 30%以上低下

投与 72 週時点で肥満に関連する健康障害の改善を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（70.00%）及び 15 mg 群（79.69%）でいずれもプラセボ群（11.11%）と比較して有意に高かった（図 2.7.6.9-4）。



Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; TZP = tirzepatide.
Note 1: Logistic regression with missing value imputed by LOCF at 72 Weeks, mITT population (Efficacy Analysis Set).
Note 2: Data presented are percentages based on imputed data.
###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-4　投与 72 週時点で肥満に関連する健康障害の改善を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

肥満に関連する健康障害を示す臨床検査値の改善

- スクリーニング時に IGT を有していた被験者で、ベースラインから投与 72 週時点の 2 時間 OGTT 及び空腹時血糖値の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（それぞれ-61.50 mg/dL 及び-12.81 mg/dL）及び 15 mg 群（それぞれ-70.56 mg/dL 及び-10.61 mg/dL）でいずれもプラセボ群（それぞれ-5.74 mg/dL 及び 2.19 mg/dL）と比較して有意に低下した。プラセボ群との差は、2 時間 OGTT がチルゼパチド 10 mg 群で-55.76 mg/dL 及び 15 mg 群で-64.82 mg/dL（以下同様）、空腹時血糖値がそれぞれ-15.00 mg/dL 及び-12.80 mg/dL であった（表 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-4 及び図 2.7.6.9-5）。
- スクリーニング時に高脂血症を有していた被験者で、ベースラインから投与 72 週時点の空腹時トリグリセリドの平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（-47.3%）及び 15 mg 群（-50.6%）でいずれもプラセボ群（-11.0%）と比較して有意に低下した。プラセボ群との差は、それぞれ-40.7%及び-44.5%であった（表 2.7.6.9-5 及び図 2.7.6.9-6）。
- スクリーニング時に NAFLD を有していた被験者で、ベースラインから投与 72 週時点の HFF の平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（-63.9%）及び 15 mg 群（-69.9%）でいずれもプラセボ群（-19.6%）と比較して有意に低下した。プラセボ群との差は、それぞれ-44.4%及び-50.4%であった（表 2.7.6.9-6）。

表 2.7.6.9-3　投与 72 週時点の 2 時間 OGTT の変化量（mITT-IGT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	mg/dL		
	Placebo (N = 51)	**TZP 10 mg (N = 45)**	**TZP 15 mg (N = 48)**
Time 0			
Baseline, mean	105.29	103.92	104.34
Change from baseline at 72 weeks[a]	-2.16	-16.57†††	-14.69†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-14.41*** (-18.30, -10.53)	-12.53*** (-16.26, -8.80)
Time 120 min			
Baseline, mean	160.18	156.10	159.58
Change from baseline at 72 weeks[a]	-5.74	-61.50†††	-70.56†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-55.76*** (-69.74, -41.77)	-64.82*** (-78.20, -51.43)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: IGT: OGTT glucose 0 min ≥110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT glucose 120 min ≥140 mg/dL and <200 mg/dL.

Note 3: Shown are least squares means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

***p-value <0.001 versus placebo, †††p-value <0.001 versus baseline.

表 2.7.6.9-4　投与 72 週時点の空腹時血糖値の変化量（mITT-IGT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

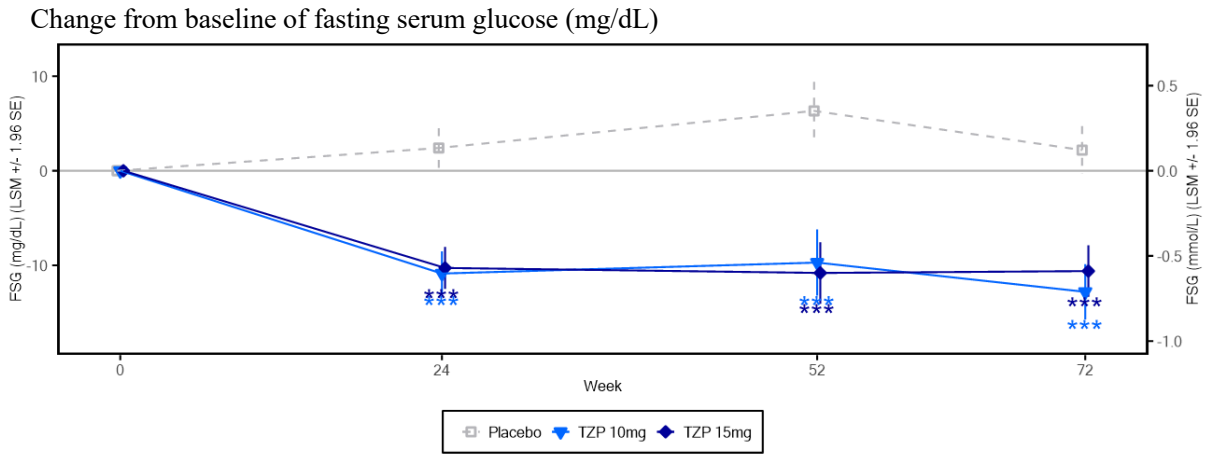
Parameters	mg/dL		
	Placebo (N = 51)	TZP 10 mg (N = 45)	TZP 15 mg (N = 48)
Baseline, mean	99.73	98.09	99.00
Change from baseline at 72 weeks[a]	2.19	-12.81†††	-10.61†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-15.00*** (-18.91, -11.09)	-12.80*** (-16.56, -9.05)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least squares means.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Actual Value) = Unstructured. Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

***p-value <0.001 versus placebo, †††p-value <0.001 versus baseline.



Abbreviations: FSG = fasting serum glucose; IGT = impaired glucose tolerance; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: IGT: OGTT Glucose 0 min >= 110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min >= 140 mg/dL and <200 mg/dL.

Note 3: MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-5　投与 72 週時点の空腹時血糖値の変化量（mITT-IGT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

表 2.7.6.9-5　投与 72 週時点の空腹時トリグリセリドの変化量及び変化率（mITT-HL 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	mg/dL		
	Placebo (N = 41)	TZP 10 mg (N = 40)	TZP 15 mg (N = 44)
Baseline	218.8	219.2	206.6
Change from baseline at 72 weeks[a]	-23.7	-101.4	-108.6
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-11.0†	-47.3†††	-50.6†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	-	-40.7*** (-50.0, -29.7)	-44.5*** (-52.7, -34.9)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with hyperlipidemia at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

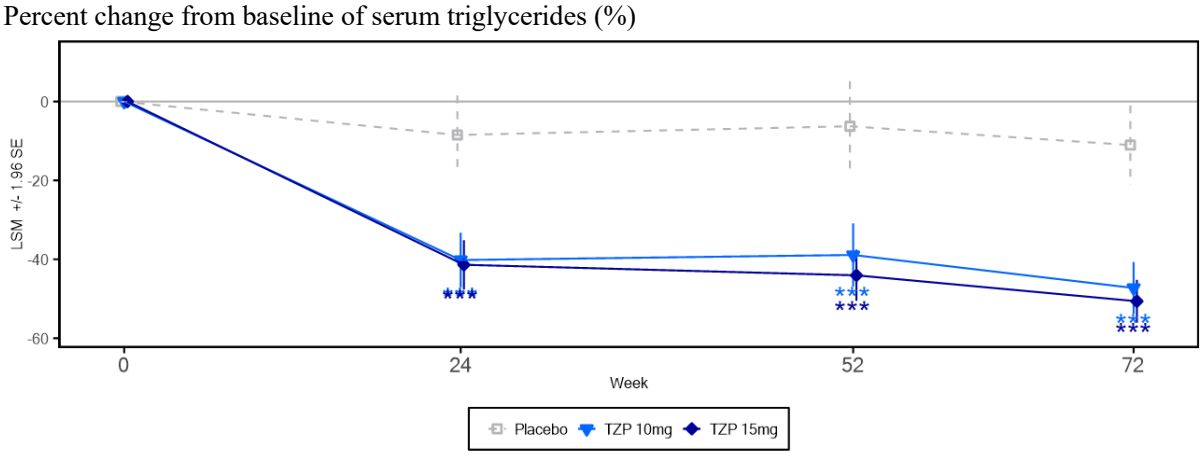
Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Hyperlipidemia Population: participants with fasting triglyceride at screening ≥150 mg/dL.

Note 3: Shown are estimated means, unless specified.

a　MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

***p-value <0.001 versus placebo, †p-value <0.05, †††p-value <0.001 versus baseline.



Abbreviations: IGT = impaired glucose tolerance; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Hyperlipidemia Population: participants with fasting triglyceride at screening >= 150 mg/dL.

Note 3: MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-6　投与 72 週時点の空腹時トリグリセリドの変化率（mITT-HL 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

表 2.7.6.9-6　投与 72 週時点の HFF の変化率（mITT-NAFLD 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	%		
	Placebo (N = 73)	TZP 10 mg (N = 71)	TZP 15 mg (N = 75)
Baseline, mean	15.2	18.8	17.1
Percent change from baseline at LOCF endpoint[a]	-19.6†††	-63.9†††	-69.9†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-44.4*** (-53.0, -35.7)	-50.4*** (-58.8, -41.9)

Abbreviations: - = not calculable; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HFF = hepatic fat fraction; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants with NAFLD at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Population with NAFLD: participants with hepatic fat fraction (%) at screening ≥5%.

Note 3: Shown are least squares means, unless specified.

a ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment (Type III sum of squares).

***p-value <0.001 versus placebo.
†††p-value <0.001 versus baseline.

IGT の改善

投与 72 週時点で IGT の改善を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（92.50%）及び 15 mg 群（97.83%）でいずれもプラセボ群（28.00%）と比較して有意に高かった（表 2.7.6.9-7）。

表 2.7.6.9-7　投与 72 週時点で IGT の改善を達成した被験者の割合（LOCF で欠測値を補完するロジスティック回帰分析）（mITT-IGT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Timepoint Treatment	N	n (%)	Odds Ratio (95 % CI)[a]	p-value[a]
LOCF endpoint				
Placebo	50	14 (28.00)	-	-
TZP 10 mg	40	37 (92.50)	25.42 (7.25, 89.14)	<0.001
TZP 15 mg	46	45 (97.83)	70.66 (12.73, >99.99)	<0.001

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of participants who achieved improvement of IGT at 72 weeks; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Placebo was used as the control group.

Note 3: IGT: OGTT Glucose 0 min ≥110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min ≥140 mg/dL and <200 mg/dL.

a Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with baseline value, hyperlipidemia at screening, sex, and treatment as factors.

高脂血症の改善

投与 72 週時点で高脂血症の改善を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（72.41%）及び 15 mg 群（81.08%）でいずれもプラセボ群（25.00%）と比較して有意に高かった（表 2.7.6.9-8）。

表 2.7.6.9-8　投与 72 週時点で高脂血症の改善を達成した被験者の割合（mITT-HL 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Timepoint Treatment	N	n (%)	Odds ratio (95 % CI)[a]	p-value[a]
Week 72				
Placebo	36	9 (25.00)	-	-
TZP 10 mg	29	21 (72.41)	9.29 (2.86, 30.20)	<0.001
TZP 15 mg	37	30 (81.08)	15.67 (4.78, 51.37)	<0.001

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; N = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of participants who achieved improvement of hyperlipidemia at 72 weeks; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: Placebo was used as the control group.

Note 3: Population with Hyperlipidemia: participants with fasting triglyceride at screening ≥150 mg/dL.

a Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with baseline value, IGT at screening, NAFLD at screening, sex, treatment, time, and treatment-by-time interaction as factors. Variance-Covariance structure = Unstructured.

NAFLD の改善

NAFLD の改善を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg（69.49%）及び 15 mg（77.42%）でいずれもプラセボ群（9.84%）と比較して有意に高かった（表 2.7.6.9-9）。

表 2.7.6.9-9　投与 72 週時点で NAFLD の改善を達成した被験者の割合（LOCF で欠測値を補完するロジスティック回帰分析）（mITT-NAFLD 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Timepoint Treatment	N	n (%)	Odds ratio (95 % CI) [a]	p-value[a]
LOCF endpoint				
Placebo	61	6 (9.84)	-	-
TZP 10 mg	59	41(69.49)	27.50 (9.35, 80.88)	<0.001
TZP 15 mg	62	48 (77.42)	40.01 (13.27, >99.99)	<0.001
Pooled TZP	121	89 (73.55)	33.48 (12.22, 91.72)	<0.001

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HFF = hepatic fat fraction; IGT = impaired glucose tolerance; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of participants who achieved improvement of NAFLD at 72 weeks; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Population with NAFLD = participants with hepatic fat fraction (%) at screening ≥5%.

Note 2: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 3: Placebo was used as the control group.

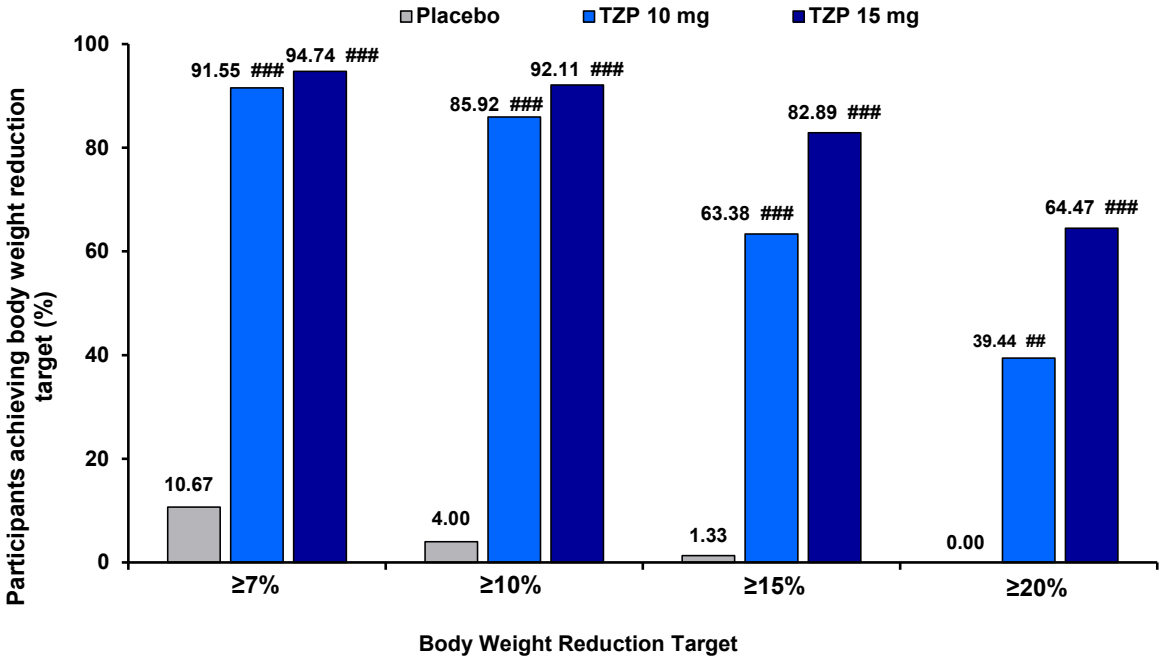
Note 4: Definition of baseline NAFLD: HFF ≥5%.

Note 5: Definition of improvement of NAFLD: HFF <5% or reduction by 30% from baseline.
a　Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with baseline value, IGT at screening, hyperlipidemia at screening, sex, and treatment as factors.

その他の副次評価項目

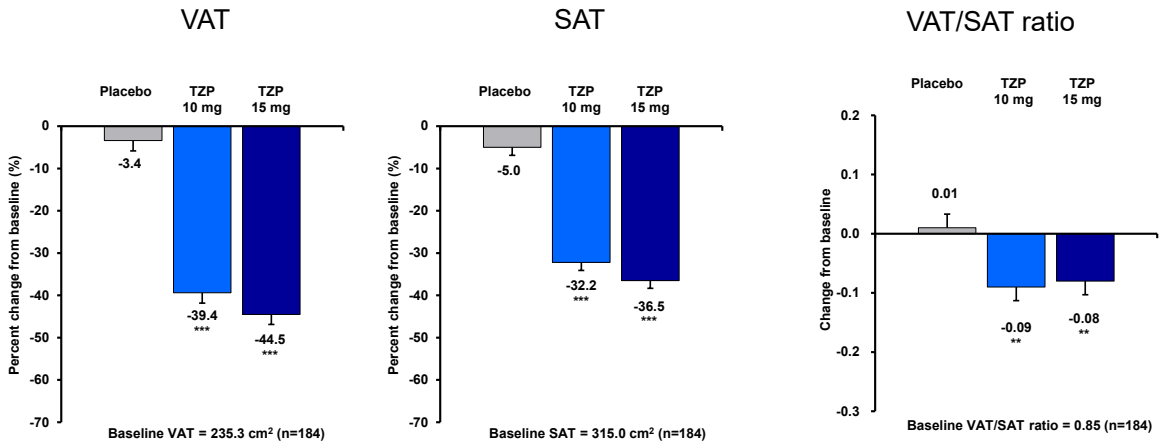
体格に関連するパラメータ

- ベースラインから投与 72 週時点で体重減少率 7%以上、10%以上、15%以上、及び 20%以上を達成した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群（それぞれ 91.55%及び 94.74%、85.92%及び 92.11%、63.38%及び 82.89%、39.44%及び 64.47%）でいずれもプラセボ群（それぞれ 10.67%、4.00%、1.33%、及び 0.00%）と比較して有意に高かった（図 2.7.6.9-7）。
- ベースラインから投与 72 週時点の VAT 面積及び SAT 面積の平均変化率、並びに VAT/SAT 比の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（それぞれ-39.4%、-32.2%、-0.09）及び 15 mg 群（それぞれ-44.5%、-36.5%、-0.08）で、いずれもプラセボ群（それぞれ-3.4%、-5.0%、0.01）と比較して有意に減少した（図 2.7.6.9-8）。プラセボ群との差は、それぞれ-36.1%及び-41.1%、-27.2%及び-31.5%、-0.10 及び-0.09 であった。
- ベースラインから投与 72 週時点の腹囲の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（-12.7 cm）及び 15 mg 群（-16.6 cm）でいずれもプラセボ群（-1.3 cm）と比較して有意に減少した（図 2.7.6.9-9）。プラセボ群との差は、それぞれ-11.4 cm 及び-15.3 cm であった。



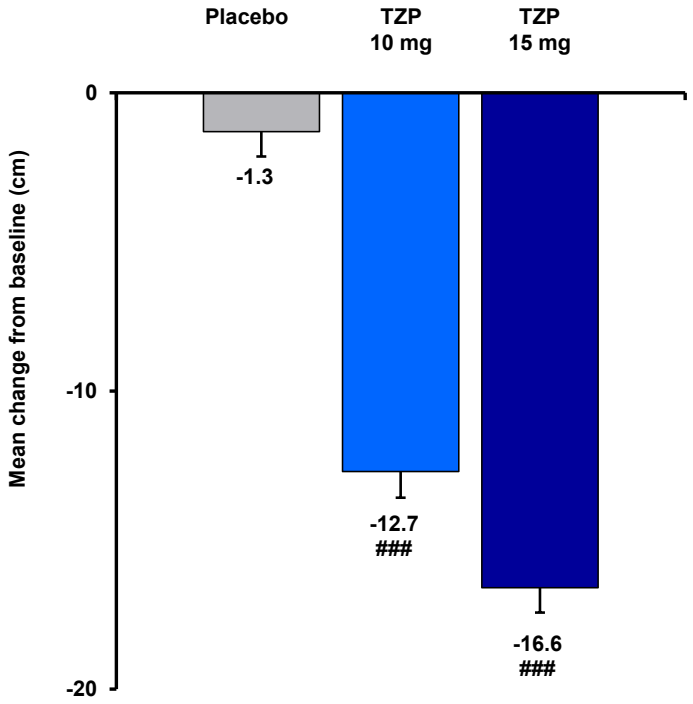
Abbreviations: MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: Efficacy estimand: logistic regression with missing value imputed by MMRM, Modified Intent-to-Treat population (Efficacy Analysis Set).
Note 2: Only participants with valid baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-7　投与 72 週時点で 7%以上、10%以上、15%以上、及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent to treat; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SAT = subcutaneous adipose tissue; TZP = tirzepatide; VAT = visceral adipose tissue.
Note 1: ANCOVA analysis, LOCF, mITT population (Efficacy Analysis Set).
Note 2: Data presented are least squares means ± standard errors.
**p-value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-8　投与 72 週時点の VAT 面積及び SAT 面積の変化率、並びに VAT/SAT 比の変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



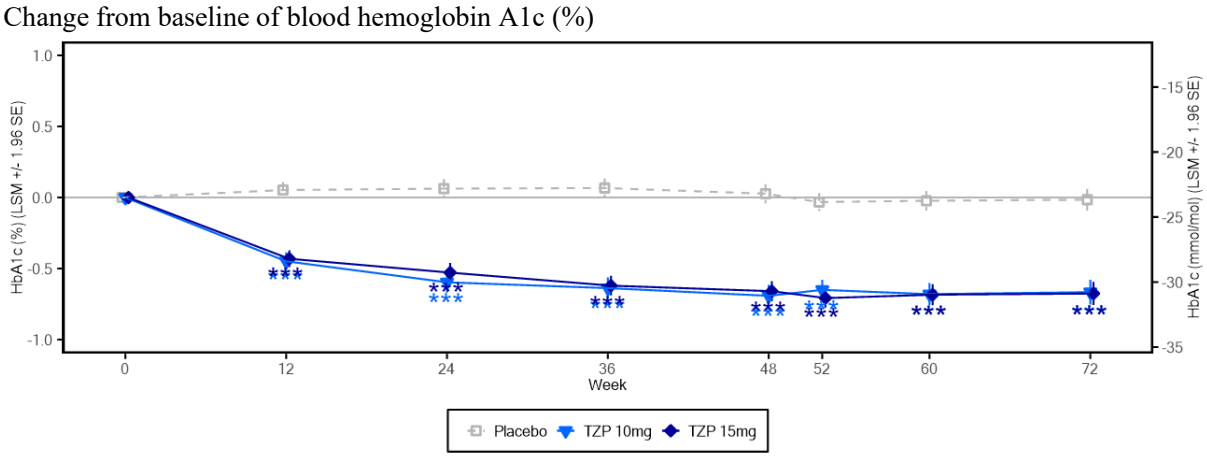
Abbreviations: mITT = modified intent to treat; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: MMRM analysis, mITT population (Efficacy Analysis Set).
Note 2: Data shown are least squares means.
###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-9　　投与 72 週時点の腹囲の変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

IGT に関連するパラメータ

スクリーニング時に IGT を有していた被験者で、投与 72 週時点の HbA1c（%）の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（-0.67%）及び 15 mg 群（-0.68%）でいずれもプラセボ群（-0.02%）と比較して有意に低下した（図 2.7.6.9-10）。プラセボ群との差は、それぞれ-0.65%及び-0.66%であった。

スクリーニング時に IGT を有していた被験者で、空腹時インスリンの平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（-53.0%）及び 15 mg 群（-58.6%）でいずれもプラセボ群（-18.7%）と比較して有意に低下した。プラセボ群との差は、それぞれ-42.2%及び-49.1%であった（表 2.7.6.9-10）。



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; IGT = impaired glucose tolerance; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: IGT: OGTT Glucose 0 min >= 110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min >= 140 mg/dL and <200 mg/dL.

Note 3: MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).

***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-10　投与 72 週時点までの HbA1c の変化量（mITT-IGT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

表 2.7.6.9-10　投与 72 週時点の空腹時インスリンの変化率（mITT-IGT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	mIU/L		
	Placebo (N = 51)	TZP 10 mg (N = 45)	TZP 15 mg (N = 48)
Baseline	10.19	12.12	12.21
Change from baseline at 72 weeks[a]	-2.13	-6.04	-6.69
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-3.91 (-5.74, -2.08)	-4.55 (-6.29, -2.81)

Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-18.7	-53.0†††	-58.6†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-42.2*** (-55.1, -25.5)	-49.1*** (-60.2, -34.9)

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants with IGT at screening; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; OGTT = oral glucose tolerance test; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: IGT: OGTT Glucose 0 min ≥110 mg/dL and <126 mg/dL or OGTT Glucose 120 min ≥140 mg/dL and <200 mg/dL.

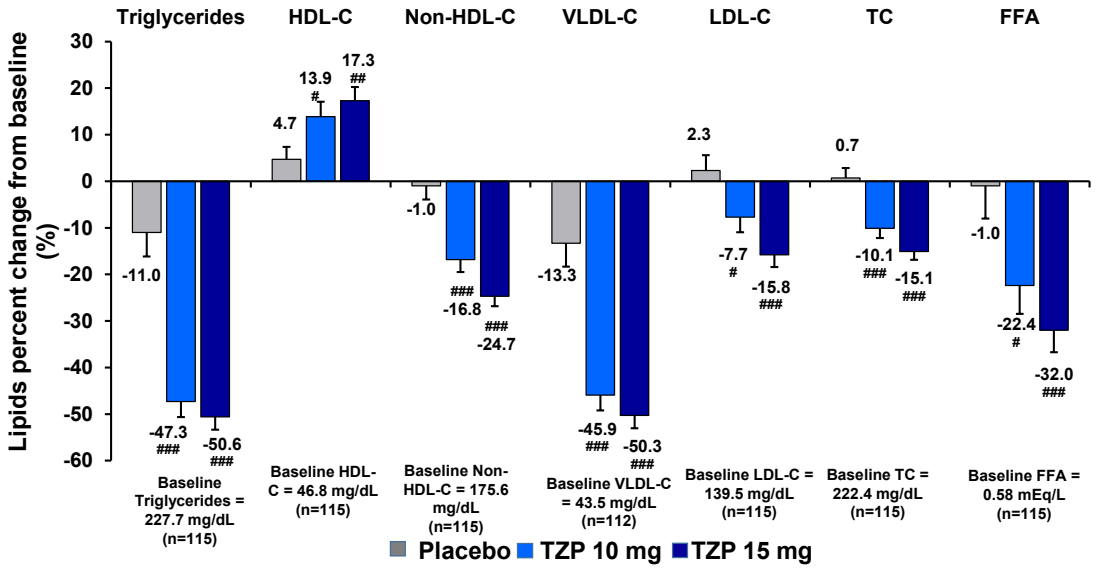
Note 3: Shown are estimated means, unless specified.

a MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

***p-value <0.001 versus placebo, ††† p-value <0.001 versus baseline.

高脂血症に関連するパラメータ

スクリーニング時に高脂血症を有していた被験者で、HDL コレステロールの平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（13.9%）及び 15 mg 群（17.3%）でいずれもプラセボ群（4.7%）と比較して有意に増加した。プラセボ群との差は、8.7%及び 12.0%であった。non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸の平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（それぞれ-16.8%、-45.9%、-7.7%、-10.1%、-22.4%）及び 15 mg 群（それぞれ-24.7%、-50.3%、-15.8%、-15.1%、-32.0%）でいずれもプラセボ群（それぞれ-1.0%、-13.3%、2.3%、0.7%、-1.0%）と比較して有意に低下した（図 2.7.6.9-11）。プラセボ群との差は、それぞれ-16.0%及び-24.0%、-37.5%及び-42.7%、-9.8%及び-17.7%、-10.7%及び-15.7%、-21.6%及び-31.3%であった。



Abbreviations: FFA = free fatty acids; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; TC = total cholesterol; TZP = tirzepatide; VLDL-C = very low density lipoprotein cholesterol.
Note: MMRM analysis, mITT population (Efficacy Analysis Set). Data presented are the estimated means ± standard errors.
#p-value <0.05, ##p-value <0.01, ###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-11　投与 72 週時点のトリグリセリド、HDL コレステロール、non-HDL コレステロール、VLDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、及び遊離脂肪酸の変化率（mITT-HL 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

NAFLD に関連するパラメータ

投与 72 週時点の ALT 及び AST の平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（それぞれ-54.3%及び-36.6%）及び 15 mg 群（それぞれ-56.5%及び-35.3%）でいずれもプラセボ群（それぞれ-23.9%及び-14.4%）と比較して有意に低下した（表 2.7.6.9-11）。プラセボ群との差は、チルゼパチド 10 mg 群でそれぞれ-39.9%及び-25.9%、チルゼパチド 15 mg 群でそれぞれ-42.9%及び-24.4%であった。AST/ALT 比の平均変化率は、チルゼパチド 10 mg 群（37.8%）及び 15 mg 群（49.0%）でいずれもプラセボ群（13.3%）と比較して有意に増加した（表 2.7.6.9-11）。プラセボ群との差は、チルゼパチド 10 mg 群で 21.7%、チルゼパチド 15 mg 群で 31.5%であった。

表 2.7.6.9-11　投与 72 週時点の ALT、AST、及び AST/ALT 比の変化率（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Parameters	**mIU/L**		
	Placebo (N = 75)	**TZP 10 mg (N = 73)**	**TZP 15 mg (N = 77)**
ALT (IU/L)			
Baseline	33.1	37.4	39.9
Change from baseline at 72 weeks	-8.8	-19.9	-20.8
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	-	-11.2 (-14.5, -7.8)	-12.0 (-15.2, -8.8)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-23.9†††	-54.3†††	-56.5†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-39.9*** (-48.1, -30.4)	-42.9*** (-50.4, -34.1)
AST (IU/L)			
Baseline	26.0	29.3	30.1
Change from baseline at 72 weeks	-4.1	-10.4	-10.0
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	-	-6.3 (-8.3, -4.2)	-5.9 (-7.9, -3.9)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	-14.4†††	-36.6†††	-35.3†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	-25.9*** (-32.8, -18.3)	-24.4*** (-31.2, -16.9)
AST/ALT (IU/L)			
Baseline	0.78	0.78	0.75
Change from baseline at 72 weeks	0.10	0.29	0.38
Difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	-	0.19	0.28

Parameters	mIU/L		
	Placebo (N = 75)	TZP 10 mg (N = 73)	TZP 15 mg (N = 77)
		(0.11, 0.27)	(0.20, 0.36)
Percent change from baseline at 72 weeks[a]	13.3†††	37.8†††	49.0†††
Percent difference from placebo at 72 weeks (95% CI)[a]	-	21.7*** (12.2, 31.9)	31.5*** (21.6, 42.2)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants in the population; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; TZP = tirzepatide.

Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

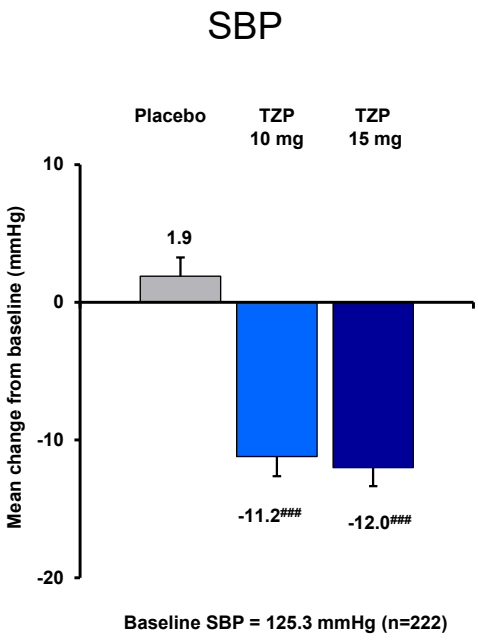
Note 2: Shown are estimated means, unless specified.

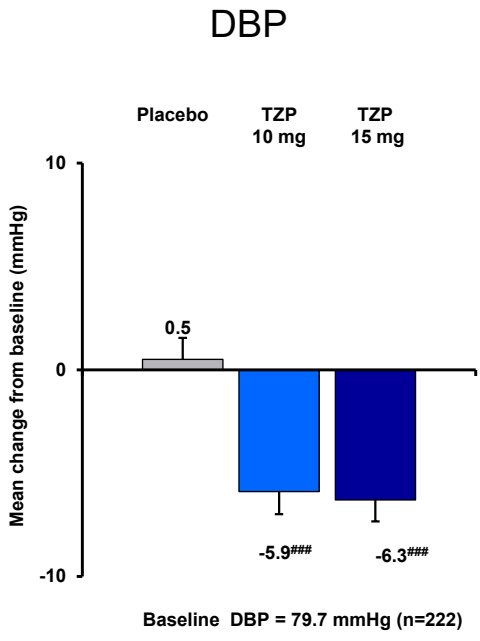
a MMRM model for post-baseline measures: log(Actual Measurement/Baseline) = log(Baseline) + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + IGT at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure (Change from Baseline) = Unstructured.

***p-value <0.001 versus placebo, †††p-value <0.001 versus baseline.

ベースラインから投与 72 週時点の血圧の変化量

ベースラインからの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（それぞれ-11.2 mmHg、-5.9 mmHg）及び 15 mg 群（-12.0 mmHg、-6.3 mmHg）でいずれもプラセボ群（1.9 mmHg、0.5 mmHg）と比較して有意に低下した（図 2.7.6.9-12）。プラセボ群との差は、それぞれ-13.2 mmHg 及び-13.9 mmHg、-6.3 mmHg 及び-6.8 mmHg であった。



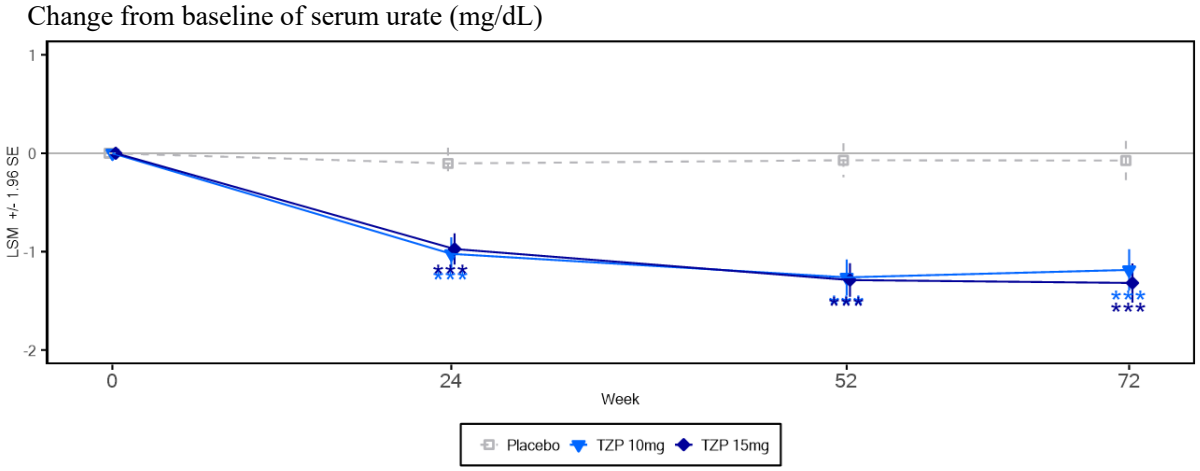


Abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SBP = systolic blood pressure; TZP = tirzepatide.
Note 1: MMRM analysis, mITT population (Efficacy Analysis Set).
Note 2: Data presented are LS means ± standard errors.
###p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-12　投与 72 週時点の血圧の変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

ベースラインから投与 72 週時点の尿酸値の変化量

ベースラインから投与 72 週時点の尿酸値の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（-1.2 mg/dL）及び 15 mg 群（-1.3 mg/dL）でいずれもプラセボ群（-0.1 mg/dL）と比較して有意に低下した（図 2.7.6.9-13）。プラセボ群との差は、それぞれ-1.1 mg/dL 及び-1.2 mg/dL であった。



Abbreviations: LSM = least squares mean; IGT = impaired glucose tolerance; MMRM = mixed model for repeated measures; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; SE = standard error; TZP = tirzepatide.
Note 1: Only participants with non-missing baseline value and at least 1 non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note 2: MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + IGT at Screening + Hyperlipidemia at Screening + NAFLD at Screening + Sex + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares).
***p-value <0.001 versus placebo.

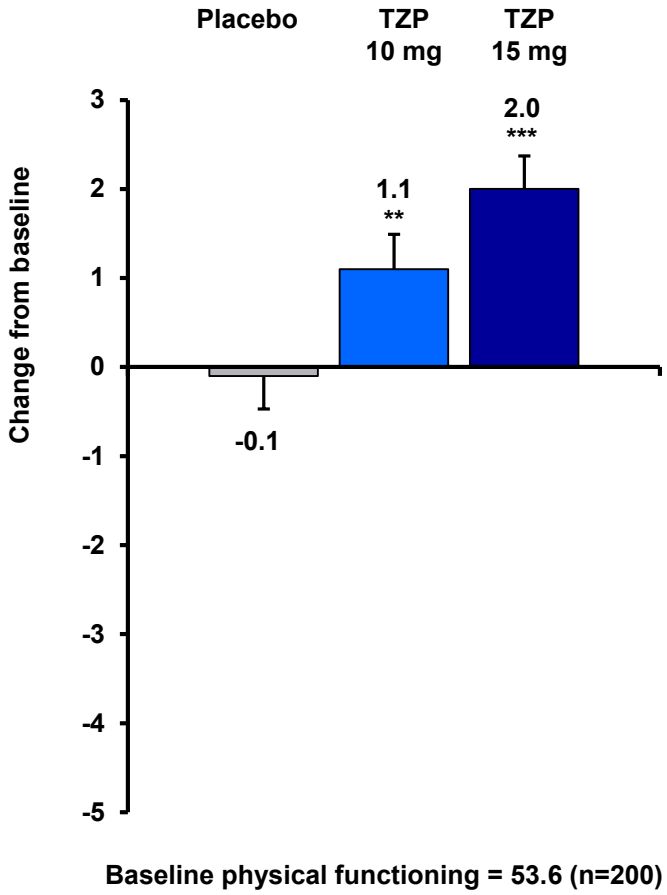
図 2.7.6.9-13　投与 72 週時点の尿酸値の変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

投与 72 週時点の患者報告アウトカム

ベースラインから投与 72 週時点の SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 群（1.1）及び 15 mg 群（2.0）でいずれもプラセボ群（-0.1）と比較して有意に増加した（図 2.7.6.9-14）。プラセボ群との差は、それぞれ 1.3 及び 2.1 であった。

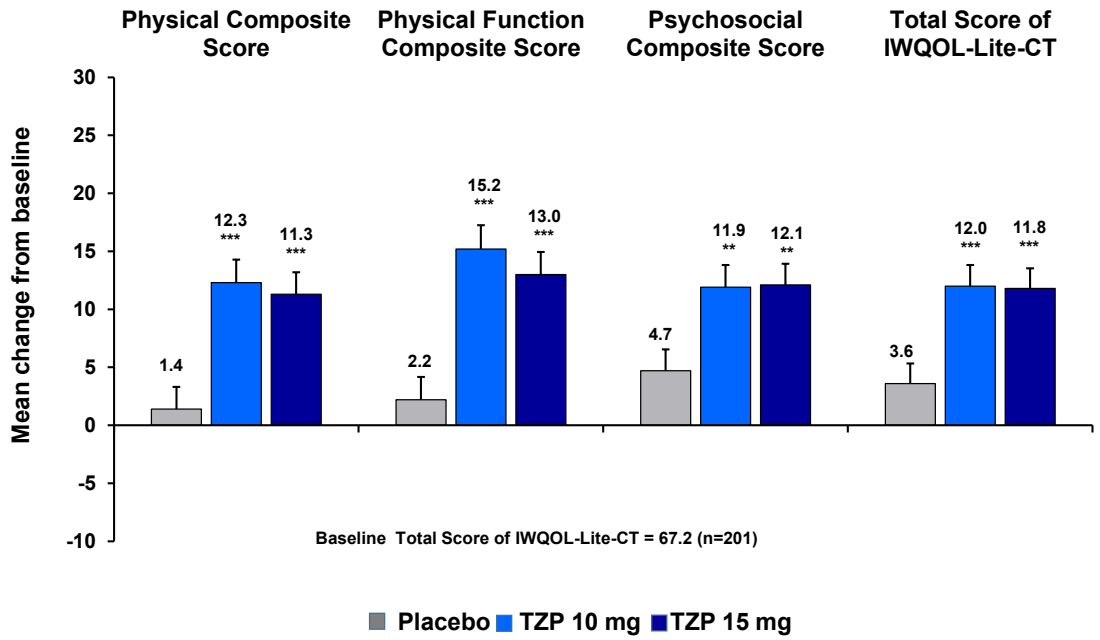
IWQOL-Lite-CT の身体複合スコア、身体機能複合スコア、心理社会複合スコア、及び総スコアは、チルゼパチド 10 mg 群（12.3、15.2、11.9、12.0）及び 15 mg 群（11.3、13.0、12.1、11.8）で

いずれもプラセボ群（1.4、2.2、4.7、3.6）と比較して有意に増加した（図 2.7.6.9-15）。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、身体複合スコアがチルゼパチド 10 mg 群で 10.9 及び 15 mg 群で 9.9（以下同様）、身体機能複合スコアがそれぞれ 13.0 及び 10.8、心理社会複合スコアがそれぞれ 7.2 及び 7.3、総スコアがそれぞれ 8.5 及び 8.2 であった。



Abbreviations: LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; TZP = tirzepatide.
Note 1:MMRM analysis, mITT population (Efficacy Analysis Set).
Note 2: Data presented are LS means ± standard errors.
**p-value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-14　投与 72 週時点の SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）



Abbreviations: IWQOL-Lite-CT = Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials; n = number of participants in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; TZP = tirzepatide.
Data presented are least squares means ± standard errors.
**p-value <0.01, ***p-value <0.001 versus placebo.

図 2.7.6.9-15　投与 72 週時点の IWQOL-Lite-CT の変化量（mITT 集団、EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

安全性の結果

TEAE を発現した被験者の割合はチルゼパチド 10 mg 群、15 mg 群でそれぞれ 83.6%及び 85.7%であり、プラセボ群（69.3%）と比較して高かった。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.9-12 に示す。

表 2.7.6.9-12　有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

	Placebo (N=75)		TZP 10mg (N=73)		TZP 15mg (N=77)		p-values Pairwise*d	
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
Serious Adverse Events	5	(6.7)	8	(11.0)	5	(6.5)	0.397	>.999
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3	(4.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0.620	0.118
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	5	(6.7)	7	(9.6)	8	(10.4)	0.561	0.564
Treatment-emergent Adverse Events	52	(69.3)	61	(83.6)	66	(85.7)	0.053	0.019
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	8	(10.7)	41	(56.2)	49	(63.6)	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide; - = not calculable
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及びその他重篤な有害事象＞

死亡例の報告はなかった。

本試験中に重篤な有害事象は 18 例で報告され、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 5 例（6.7%）
- チルゼパチド 10 mg 群 8 例（11.0%）
- チルゼパチド 15 mg 群 5 例（6.5%）

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.9-2 に示す。重篤な有害事象の詳細を GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table GPHZ.8.127 及び Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（6.7%）と比較して各チルゼパチド群（10 mg 群 9.6%及び 15 mg 群 10.4%）で数値的に高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多く認められた事象は胃腸障害（SOC）であった。胃腸障害（SOC）関連の有害事象で治験薬の投与中止に至ったのは、いずれもチルゼパチド群の被験者であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table GPHZ.8.129 及び Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を抽出し、表 2.7.6.9-13 に降順で示した。

全体で最も多く認められた TEAE は COVID-19 及び胃腸障害関連であった。COVID-19 の発現割合はすべての投与群間で同様であった。発現割合が 5%以上の胃腸障害関連の TEAE は、いずれも各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。COVID-19 及び胃腸障害関連の TEAE は、いずれも重症度が軽度又は中等度であった。

なお、プラセボ群では COVID-19 に次いで発熱の発現割合が高かった。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を、付録表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-13　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］）（GPHZ 試験）

Preferred term		n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10mg (N=73)	TZP 15mg (N=77)
Participants with 1 ≥ TEAE		52 (69.3)	61 (83.6)	66 (85.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	13 (17.3)	16 (21.9)	15 (19.5)
便秘	Constipation	5 (6.7)	12 (16.4)	21 (27.3)
発熱	Pyrexia	11 (14.7)	10 (13.7)	11 (14.3)
悪心	Nausea	3 (4.0)	10 (13.7)	18 (23.4)
下痢	Diarrhoea	3 (4.0)	9 (12.3)	7 (9.1)
嘔吐	Vomiting	3 (4.0)	5 (6.8)	9 (11.7)

Preferred term		n (%)		
		Placebo (N=75)	TZP 10mg (N=73)	TZP 15mg (N=77)
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.3)	9 (12.3)	6 (7.8)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (10.7)	7 (9.6)	1 (1.3)
背部痛	Back pain	4 (5.3)	4 (5.5)	3 (3.9)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	5 (6.8)	4 (5.2)
頭痛	Headache	5 (6.7)	2 (2.7)	2 (2.6)
免疫反応	Immunisation reaction	4 (5.3)	1 (1.4)	4 (5.2)
注射部位反応	Injection site reaction	0	4 (5.5)	4 (5.2)
関節痛	Arthralgia	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.2)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
Note: MedDRA Version 26.0

＜注目すべき有害事象＞

膵外分泌の安全性

全体で 1 例（チルゼパチド 15 mg 群）が発現したものの、臨床事象判定委員会の判定により当該事象は膵炎と確定されなかった。

投与 72 週時点の各チルゼパチド群の血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値のベースラインからの増加率は、プラセボ群と比較して大きかった。

安全性に関する後観察期間の来院時の各チルゼパチド群の血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値は投与 72 週時点より低下したものの、ベースライン値までは低下しなかった。

胃腸関連有害事象

胃腸関連有害事象はプラセボ群と比較して各チルゼパチド群で発現割合が高かった（チルゼパチド 10 mg 群：38 例［52.1%］、チルゼパチド 15 mg 群：47 例［61.0%］、プラセボ群：21 例［28.0%］）。高度又は重篤な胃腸関連有害事象は 1 例に認められた（チルゼパチド 10 mg 群：1 例［1.4%］）。本事象は大腸ポリープ（PT）であり、重篤であるものの軽度と判断された。

治験薬投与中止に至った有害事象は 20 例（8.9%）に認められ、このうち例（3.6%）は胃腸関連有害事象であった。治験薬投与中止に至った胃腸関連有害事象は、プラセボ群（0%）と比較して各チルゼパチド群（10 mg 群 4.1%及び 15 mg 群 6.5%）で高かった。治験薬投与中止に至った胃腸関連有害事象の大部分が用量漸増期間に発現した。

全体的に悪心、嘔吐、下痢、便秘は用量漸増期間に認められ、用量維持期期間で定常状態に到達した後は低くなった。

肝胆道系障害

肝胆道系障害の TEAE の発現割合は、投与群間で同様であった。（チルゼパチド 10 mg 群：2.7%、チルゼパチド 15 mg 群：1.3%、プラセボ群：1.3%）。

高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE は認められなかった。胆嚢障害の TEAE として、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例に胆石症が認められた。高度又は重篤な胆嚢障害は認められなかった。

ベースライン後の血清 ALT、AST、及び ALP では、投与 72 週時点でいずれの投与群でも低下が認められた。ベースラインからの減少量は、プラセボ群と比較して各チルゼパチド群で大きかった。

ベースライン後の血清総ビリルビンの平均値では、投与 72 週時点でいずれの投与群でもわずかに増加が認められた。ベースラインから投与 72 週時点までの変化率は、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった。ベースラインから安全性に関する後観察期間の来院時までの変化率は、チルゼパチド 10 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められたものの、15 mg 群では有意差が認められなかった。

ベースライン後の血清直接ビリルビン値では、投与 72 週時点及び安全性に関する後観察期間の来院時でいずれの投与群でも、軽微な増加が認められる又は増加が認められない結果であった。

ALT 値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例であった。

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者はいなかった。

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は、チルゼパチド 15 mg 群の 1 例であった。

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者はいなかった。

治験薬投与開始後に認められた肝毒性

薬剤性肝障害に関する Hy’s Law に該当する血清アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン値の変動が認められた被験者はいなかった。

<u>重症低血糖</u>

重症低血糖はいずれの投与群でも報告されなかった。

mITT 集団では 12 例（5.3%）の被験者で、ベースラインから安全性に関する後観察期間までの間に、血糖値が 54 mg/dL 未満に低下する事象が 14 件認められた。いずれの事象も OGTT 中の糖負荷後に発現したものであり、無症候性であった。

スクリーニング時に IGT を有していた被験者集団では 9 例（6.3%）の被験者で、ベースラインから安全性に関する後観察期間までの間に、血糖値が 54 mg/dL 未満に低下する事象が 10 件認められた。

いずれの被験者集団でも、54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現率は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった。

過敏症反応

治験薬投与後 24 時間以内に 1 回以上の即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者は、チルゼパチド 10 mg 群で 2 例（2.7%）、チルゼパチド 15 mg 群で 1 例（1.3%）であった。

重篤又は高度の即時型過敏症反応は認められなかった。

治験薬投与後 24 時間以内に 1 回以上の非即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者は、チルゼパチド 15 mg 群（6 例［7.8%］）ではチルゼパチド 10 mg 群（2 例［2.7%］）及びプラセボ群（2 例［2.7%］）と比較して多かった。

高度又は重篤な非即時型過敏症反応はチルゼパチド 15 mg 群の 1 例（1.3%）に認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。

注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象の TEAE が認められた被験者は、チルゼパチド 10 mg 群で 6 例（8.2%）、チルゼパチド 15 mg 群で 7 例（9.1%）であり、プラセボ群では認められなかった。注射部位反応（高位語［high level terms：HLT］）として報告されたうち、最も発現例数の多い注射部位反応関連事象（PT）は注射部位反応（8 例）であった。

注射部位反応のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。MedDRA 検索式で定義した注射部位反応関連事象で高度又は重篤な事象は認められなかった。

注射部位反応の詳細は、専用 eCRF を用いて収集した。eCRF で報告された注射部位反応関連事象は 13 例（5.8%）であり、いずれもチルゼパチド群の被験者であった。eCRF に基づく注射部位反応関連事象の発現時期では、被験者ごとに最も早い時期に認められた注射部位反応の発現時期の頻度は、治験薬投与後 6 時間超 24 時間までが最も高かった。被験者ごとに最も遅い時期に認められた注射部位反応の発現時期の頻度でも、治験薬投与後 6 時間超 24 時間までが最も高かった。

主要心血管イベント

プラセボ群の 1 例（1.3%）、チルゼパチド 10 mg 群の 2 例（2.7%）の有害事象が発現し、いずれも臨床事象判定委員会の判定で主要心血管イベントと確定された。

大うつ病性障害、自殺念慮又は自殺行動

プラセボ群の 1 例が、治験薬投与期間中にコロンビア自殺評価スケールの 5 つの自殺念慮（質問カテゴリー1～5）の 1 つに“はい”と回答した。質問カテゴリー6～10 の 5 つの自殺行動に“はい”と回答した被験者はいなかった。

ベースラインから安全性に関する後観察期間までのうつ病の重症度について Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）を用いて評価した。PHQ-9 を用いた評価で下記に該当するシフトが認められた被験者数は投与群間で同程度であった。

- うつ病が、なし又は軽度から中等度、やや高度、高度へのシフト

チルゼパチド 10 mg 群の 1 例で下記に該当するシフトが認められた。

- うつ病が、軽度から中等度、やや高度、高度へのシフト

悪性腫瘍

悪性腫瘍の TEAE が認められた被験者は全体で 6 例（2.7%）であり、チルゼパチド群とプラセボ群との間に発現割合の差は認められなかった（チルゼパチド 10 mg 群：1 例［1.4%］、チルゼパチド 15 mg 群：3 例［3.9%］、プラセボ群：2 例［2.7%］）。

腎機能関連の安全性

腎機能障害に関連する TEAE が認められた被験者は全体で 2 例（2.6%）であり、いずれもチルゼパチド 15 mg 群であった。

高度又は重篤な腎機能障害に関連する TEAE が認められた被験者はチルゼパチド 15 mg 群の 1 例であり、急性腎障害であった。重篤な腎機能障害であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

eGFR のベースラインから投与 72 週時点及び安全性に関する後観察期間の来院時の平均変化量は、いずれの時点でもチルゼパチド 15 mg 群（それぞれ 3.5 mL/min/1.73m^2 及び 4.4 mL/min/1.73m^2）でベースラインから有意に増加した。しかし、チルゼパチド 15 mg 群、チルゼパチド 10 mg 群（それぞれ 0.1 mL/min/1.73m^2 及び 0.4 mL/min/1.73m^2）、及びプラセボ群（それぞれ 0.3 mL/min/1.73m^2 及び 0.7 mL/min/1.73m^2）のベースラインからの増加量はいずれもわずかであった。

投与 72 週時点及び安全性に関する後観察期間の来院時のベースラインからの尿中アルブミン／クレアチニン比の平均変化率は、チルゼパチド 15 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した。

ベースライン後の最低 eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者はいなかった。

甲状腺関連の安全性

甲状腺腫瘍又は甲状腺 C 細胞過形成の TEAE は認められなかった。

ベースラインから投与 72 週時点のカルシトニン値の変化率は、いずれの投与群でも統計的に有意ではなかった。安全性に関する後観察期間の来院時のカルシトニン値の変化量は、いずれの投与群でも同様であった。

ベースライン後のカルシトニンの最大値が 20 ng/L 超にシフトした被験者はいなかった。

上室性不整脈及び心伝導障害

試験期間中に不整脈及び心伝導障害関連の TEAE が認められた被験者は 3 例（4.1%）であり、いずれもチルゼパチド 10 mg 群であった。

高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害の TEAE を発現した被験者はいなかった。

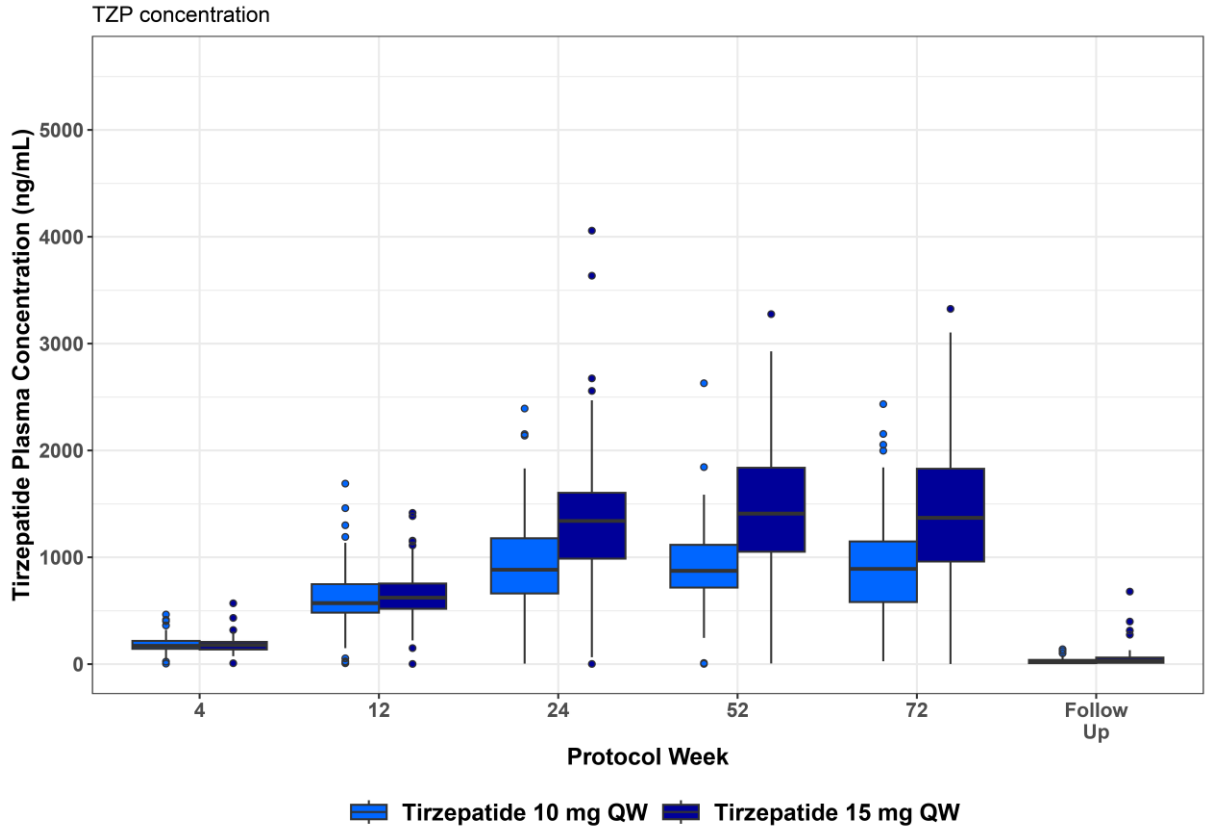
薬物動態、薬力学、及び免疫原性の結果

＜薬物動態＞

施設番号 [redacted] で登録され、チルゼパチドを投与された 28 例から得られた 158 検体を除外し、チルゼパチドを投与された 149 例から得られた 829 検体の血漿中チルゼパチド濃度を評価した。このうち、718 検体は投与期間中（投与 0 週時～72 週時）の来院時に採取し、109 検体は後観察期間の来院時（試験期間終了 4 週間後）に採取した。

いずれの投与群でも、血漿中チルゼパチド濃度は用量漸増に伴い上昇し、維持用量で定常状態に達するまで一貫して上昇した。定常状態に到達以降は、血漿中チルゼパチド濃度の中央値は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群それぞれの用量増加に伴い増加した（図 2.7.6.9-16）。

視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった。



Abbreviation: QW = once weekly.

Note: The middle line in each boxplot represents the median; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers extend to ±1.5 × interquartile range. Solid circles denote individual tirzepatide plasma concentration.

図 2.7.6.9-16　チルゼパチド 10 mg 又は 15 mg を週 1 回投与したとき（用量漸増期を含む）の血漿中チルゼパチド濃度（GCP 違反例を除く）（GPHZ 試験）

＜薬力学＞

体重に関する曝露量-反応解析の結果は、Population PK/PD report Japan addendum 2（第 5.3.3.5.2 項）に示す。

＜免疫原性＞

チルゼパチドの投与を受け、投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent ADA：TE-ADA）の評価が可能であった被験者は 146 例であった。このうち、110 例（75.3%）が TE-ADA を発現した。

- 治験薬投与による誘発に分類される被験者は 102 例（69.9%）であった。
- 治験薬投与による追加免疫に分類される被験者は 8 例（5.5%）であった。

視覚的な評価では、ADA の発現の有無で血漿中チルゼパチドの PK に明らかな差は認められなかった。TE-ADA 陽性であった被験者集団と TE-ADA 陰性であった被験者集団で有効性は同様であり、TE-ADA 陽性であった被験者に高度又は重篤な過敏症反応又は注射部位反応の発現はなかった。

COVID-19 の影響の概要

COVID-19 の影響の概要は、GPHZ 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.2 項）Appendix Summary of COVID-19 Disruptions Impact に示す。

2.7.6.9.3　結論

チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg はいずれも、日本人肥満症被験者を対象に体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せて使用したとき、72 週間の投与期間中プラセボと比較して持続的な体重減少と血糖コントロールの改善を示した。また、チルゼパチド投与によって肥満に関連する健康障害、心血管代謝の危険因子、及び患者報告アウトカムの改善が認められた。

概して GPHZ 試験の安全性の結果は、日本人 2 型糖尿病患者及び肥満に関連する健康障害を有する患者で既知のチルゼパチドの安全性プロファイルと一致した。

2.7.6.9.4　付録

2.7.6.10　I8F-MC-GPHK 試験（評価資料 a、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

標題

Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1)

2.7.6.10.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

118 施設（アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、日本、メキシコ、ロシア、台湾、及び米国［プエルトリコを含む］）

試験実施期間

2019 年 12 月 4 日（最初の被験者の来院日）～2022 年 4 月 1 日（主要試験期間での最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的 **投与 72 週時、用量別解析**	
以下の項目について、チルゼパチド 10 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重の変化率（%） • 体重が 5%以上減少した被験者の割合 以下の項目について、チルゼパチド 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重の変化率（%） • 体重が 5%以上減少した被験者の割合	• 体重の無作為割付時からの平均変化率（%） • 無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する） **投与 20 週時、用量併合解析**	
チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 週 1 回投与の用量併合解析で、体重減少量がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。	体重の無作為割付時からの平均変化量（kg）
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する） **投与 72 週時、用量別解析**	
以下の項目について、チルゼパチド 5 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証	• 体重の無作為割付時からの平均変化率（%） • 無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成

a　1 施設（施設番号 [redacted]）で治験施設支援機関による医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

目的	評価項目
する。 • 体重の変化率（%） • 体重が 5%以上減少した被験者の割合	した被験者の割合
以下の項目について、チルゼパチド 10 mg 及び／又は 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重 • 腹囲	• 以下の項目を達成した被験者の割合： o 無作為割付時から 10%以上の体重減少 o 無作為割付時から 15%以上の体重減少 o 無作為割付時から 20%以上の体重減少 • 腹囲の無作為割付時からの平均変化量（cm）
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する） 投与 72 週時、用量併合解析	
チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 週 1 回投与の用量併合解析で、患者報告アウトカム（Short-Form-36 Health Survey, version 2［SF-36v2］ acute 版身体機能領域スコア）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。	SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの無作為割付時からの平均変化量
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する） 投与 72 週時、用量併合解析	
以下の項目について、チルゼパチド週 1 回投与（すべての用量を併合）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 脂質パラメータ • 収縮期血圧 • 空腹時インスリン	• 以下の項目の無作為割付時からの平均変化量 o トリグリセリド（mg/dL） o non-高比重リポタンパク（high density lipoprotein：HDL）コレステロール（mg/dL） o HDL コレステロール（mg/dL） • 収縮期血圧の無作為割付時からの平均変化量（mmHg） • 空腹時インスリンの無作為割付時からの平均変化量（pmol/L）
その他の副次目的 投与 72 週時、用量別解析	
以下の項目について、チルゼパチド 5 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重 • 腹囲 • 患者報告アウトカム（SF-36v2 身体機能）	• 以下の項目を達成した被験者の割合 o 無作為割付時から 10%以上の体重減少 o 無作為割付時から 15%以上の体重減少 • 腹囲の無作為割付時からの平均変化量（cm） • SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの無作為割付時からの平均変化量
以下の項目について、チルゼパチド 5 mg、10 mg 及び／又は 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重 • 血糖コントロール	• 体重の無作為割付時からの平均変化量（kg） • Body mass index（BMI）の無作為割付時からの平均変化量（kg/m^2） • ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）の無作為割付時からの平均変化量（%、mmol/mol） • 空腹時血糖値の無作為割付時からの平均変化量（mg/dL）

目的	評価項目
• 患者報告アウトカム	• Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Clinical Trials Version（IWQOL-Lite-CT）身体機能複合スコアの無作為割付時からの平均変化量
その他の副次目的 **投与 72 週時、用量併合解析**	
以下の項目について、チルゼパチド週 1 回投与（すべての用量を併合）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 拡張期血圧 • 脂質パラメータ	• 拡張期血圧の無作為割付時からの平均変化量（mmHg） • 以下の項目の無作為割付時からの平均変化量 o 低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）コレステロール（mg/dL） o 総コレステロール（mg/dL） o 超低比重リポタンパク（very low density lipoprotein：VLDL）コレステロール（mg/dL） o 遊離脂肪酸（mg/dL）
その他の副次目的	
薬物動態（pharmacokinetic(s)：PK）／**薬力学**（pharmacodynamic(s)：PD） チルゼパチドの母集団 PK 特性を明らかにし、チルゼパチド濃度と、有効性、安全性及び忍容性の評価項目との関連性を探索する。	母集団 PK 及び母集団 PD パラメータ

試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHK［GPHK］試験）は、プラセボ、チルゼパチド 5 mg、10 mg、又は 15 mg を週 1 回投与したときの長期的な体重減少に対する有効性及び安全性を検討する、第 3 相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験であった。

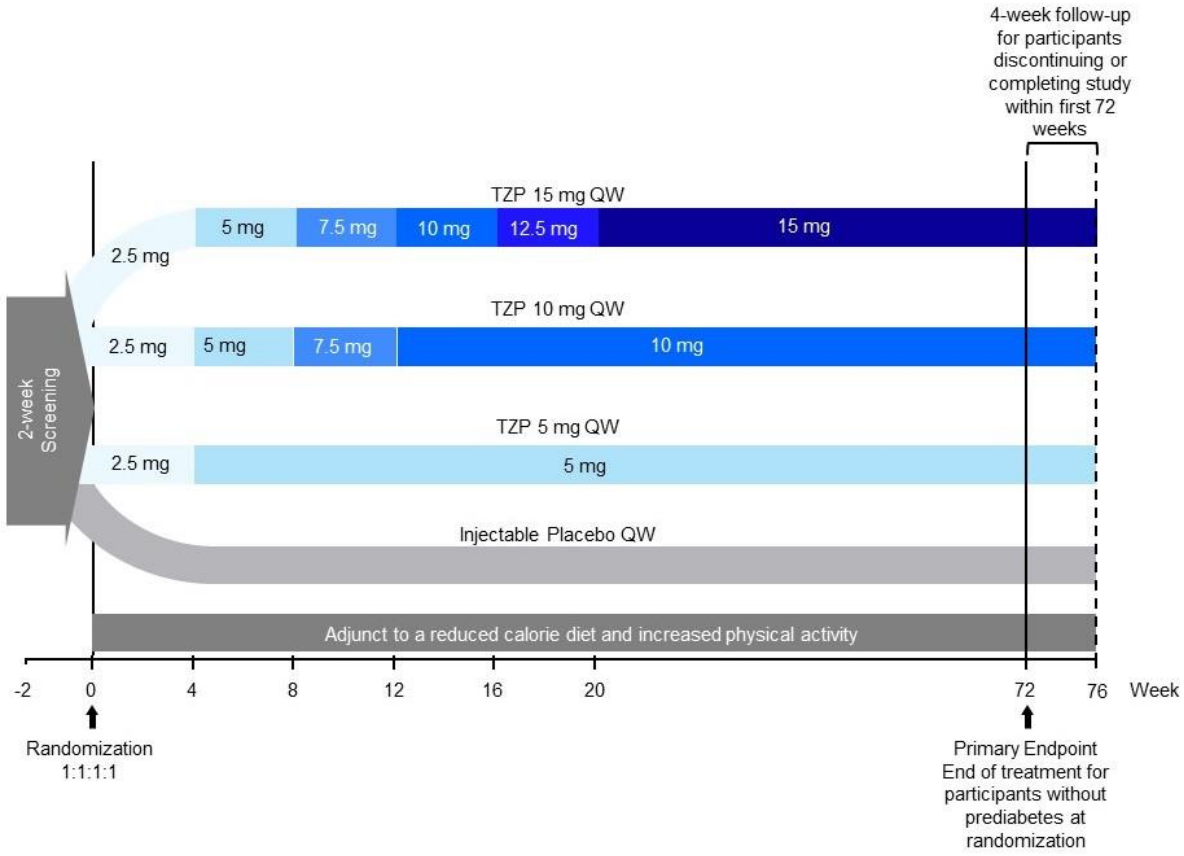
本試験は 72 週間の主要試験期間を含む以下の期間で構成された（図 2.7.6.10-1）。

- スクリーニング期間：2 週間
- すべての被験者を対象とした投与期間：72 週間
- すべての被験者（無作為割付時点で境界型糖尿病を有した被験者を除く）を対象とした安全性に関する後観察期間：4 週間

また、無作為割付時点で境界型糖尿病を有した被験者は、2 年間の追加投与に続けて 17 週間の安全性に関する後観察を実施する（GPHK 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.3 項］治験実施計画書 Section 1.2）。追加投与は現在も継続中であり、本 2.7.6.10 項では、全被験者の主要試験期間（72 週間）の結果に限定して報告する。

すべての組入れ基準を満たした被験者を、Visit 3 で投与群の一つに無作為に割り付けた。各投与群への割付はコンピュータが生成した無作為割付表に則り、ウェブ自動応答システム（interactive web-response system：IWRS）を用いて行った。本試験では、被験者をチルゼパチド

5 mg、10 mg、15 mg、又はプラセボに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為化では、境界型糖尿病の有無、国、及び性別で層別化した。



Abbreviations: QW = once weekly; TZP = tirzepatide.

図 2.7.6.10-1　試験デザイン（すべての被験者を対象とした投与期間）（GPHK 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬は、単回使用ペンを用いてチルゼパチド 5 mg、10 mg、15 mg、又は対応するプラセボを週 1 回皮下投与した。チルゼパチドに割り付けられた被験者の初回投与量は 2.5 mg とした。最初の 4 週間は初回投与量の 2.5 mg で週 1 回投与し、その後割り付けられた用量に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。用量漸増期間は最長 20 週であった。

投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が被験者の上腕部に皮下投与とした。

被験者数

- 計画例数：2400 例
- 無作為化例数 b：2517 例
- 主要試験期間での治験薬の投与完了例数 b：2063 例

b　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 22 例を除く

- 主要試験期間での試験完了例数[b]：2163 例

被験者数設定根拠

被験者数の決定は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する優越性の評価を、それぞれ両側有意水準 0.025 として 2 標本 t 検定により並行して実施することを想定した。また、統計学的検出力の算出については、共通の標準偏差（standard deviation：SD）が 10%、及び脱落率が 25%として、投与 72 週時点における体重の無作為割付時からの平均変化率（%）が、チルゼパチド 10 mg 及び／又はチルゼパチド 15 mg でプラセボと比較して 11%以上の差があると仮定した。上記の仮定のもと、2400 例を 1:1:1:1 の比でチルゼパチド 5 mg（600 例）、チルゼパチド 10 mg（600 例）、チルゼパチド 15 mg（600 例）、及びプラセボ（600 例）に無作為割付することにより、プラセボに対するチルゼパチド 10 mg 及び／又は 15 mg の優越性を示す検出力が 90%以上となる。

投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、選択した被験者数及び無作為化の比率により、プラセボ群の 25%及びチルゼパチド群の 90%が目標を達成し、脱落率を 25%と仮定して、両側有意水準を 0.025 とし、Fisher の直接確率計算により並行して検討した場合に、プラセボに対するチルゼパチド 10 mg 及び／又は 15 mg の優越性を示す検出力も 90%を超える。

また、無作為割付した集団の約 60%が境界型糖尿病であると仮定し、この被験者数により、試験組入れ時に境界型糖尿病であった被験者における糖尿病発症の遅延について、プラセボに対するチルゼパチド（すべての用量を併合）の優越性を示す検出力も 90%超となる。これは以下の仮定に基づく：チルゼパチドに無作為割付された被験者の 1.6%（年間の発生率 0.54%に相当）、及びプラセボに無作為割付された被験者の 6%（年間の発生率 2.1%に相当）が 3 年の期間中に糖尿病に進行する。同期間中に被験者の 49%が脱落する（年間の脱落率 22%に相当）。検定は両側有意水準 0.05 で実施する。

主な選択基準及び除外基準

以下の基準を満たす場合、組み入れ対象とした。

- 18 歳以上
- 自己報告により、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している
- BMI が 30 kg/m^2 以上、又は BMI が 27 kg/m^2 以上かつ体重に関連する併存疾患を有する

BMI が 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者で許容した体重に関連する併存疾患には、閉塞性睡眠時無呼吸、高血圧、脂質異常症、又は心血管疾患が含まれた。

以下のいずれかの基準に該当した場合、組み入れ対象から除外した。

- 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus：T1D）又は 2 型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）の既往歴を有する

b　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 22 例を除く

- 無作為割付前 3 ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
- 自己報告で、スクリーニング前 3 ヵ月以内に体重が 5 kg を超えて変化している
- 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満と診断されている
- 慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する
- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴又は家族歴を有する
- 過去 2 年以内に重大な活動性の、又は不安定な大うつ病性障害（major depressive disorder：MDD）、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する
- 自殺企図の既往を有する

すべての選択除外基準は GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団又はデータセット	定義
試験参加被験者	同意取得した全被験者
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割付された全被験者
Modified intent-to-treat（mITT）集団	無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を、無作為割付された投与群と定義して解析した
安全性解析対象集団	無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者（mITT 集団と同じ）
Efficacy Analysis Set（EAS）	治験薬投与中止（最終投与日 + 7 日）後のデータを除き、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
Full Analysis Set（FAS）	治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
Safety Analysis Set（SS）	治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、投与期間中及び安全性に関する後観察期間中 [a] に mITT 集団から得られたデータ

a　無作為化時点で境界型糖尿病であり、72 週間の投与期間に続けて 2 年間の追加投与期間に移行した被験者については、安全性に関する後観察期間は設けなかった。

＜統計に関する全般的考察＞

ほかに指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 0.05 で実施し、信頼区間（confidence interval：CI）は両側 95%で算出した。統計の要約及び解析においてデータは無作為割付された投与群として解析した。

ほかに指定しない限り、有効性及び安全性は、mITT 集団を用いて評価した。ベースラインは、Visit 1 から Visit 3 までに得られた最後の非欠測値と定義した。ほかに指定しない限り、安全性の評価項目は、治験薬の投薬遵守状況の有無にかかわらずチルゼパチドの複数の用量とプラセボの安全性を比較する Estimand に基づいて解析した。したがって、安全性の解析は、SS を用いて実施した。

連続変数である評価項目の要約統計量には、症例数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値を含めた。経時的に評価した連続変数である測定値に関して投与群間の比較をするための解析モデルは、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-model for repeated measures：

MMRM）であり、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、層別化因子を固定効果とし、共変量としてベースライン測定値を含めた。

＜有効性解析＞

主要及び副次目的の有効性評価では、Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand を含む、関連する 2 つの推定値を用いて解析した。

Treatment-regimen Estimand

Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投薬遵守状況を問わず、無作為割付された被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加え、投与 72 週時点のチルゼパチドのプラセボに対する平均処置効果とした。

Efficacy Estimand

Efficacy Estimand は、予定された 72 週間の全投与期間を通して無作為割付された投与を継続した被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加え、投与 72 週時点のチルゼパチドのプラセボに対する平均処置効果とした。

なお、主要な副次目的の 1 つは、評価時点を投与 20 週時とした。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）への製造販売承認申請の際には、有効性のすべての主要評価項目及び主な副次評価項目を Treatment-regimen Estimand に基づいて評価した。

日本を含む他の規制当局への申請、公表論文、及び他の目的では、有効性評価項目は Efficacy Estimand に基づいて評価した。

各 Estimand に関連して有効性の主要目的及び主な副次目的を評価するための第 1 種の過誤の制御の手順を GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK.3.2 に示す。2 つの Estimand は目的が異なるため、Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に関する解析についての第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった。

各 Estimand の仮説は、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目について第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に制御して検定した。ただし、2 年間の追跡期間終了時の評価項目に関連する仮説（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Figure GPHK.3.2 のオレンジ色のボックス）は現時点では検定しておらず、後観察期間が完了後の最終データベースロック時に検定する予定である。

詳細は、GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）統計解析計画書及び GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Section 3.7.1 に示す。

＜安全性解析＞

有害事象は、電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に記載された用語から MedDRA version 24.1 に従って分類し、基本語（preferred term：PT）及び器官別大分類（system organ class：SOC）を報告した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。

本試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象（AE of special interest：AESI）と定義した。

- 重症低血糖
- 主要心血管イベント（委員会／専門家により判定された）。心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞（myocardial infarction：MI）、非致死的脳卒中、心不全による入院などであるが、これに限らない
- 治験薬の投与開始後に発現した上室性不整脈及び心伝導障害
- 肝胆道系疾患。胆石疝痛、胆嚢炎、その他の胆嚢疾患を含む
- 高度の胃腸関連有害事象
- 急性の腎臓関連有害事象
- MDD／自殺行動及び自殺念慮
- 膵炎（委員会／専門家が判定）
- C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍
- アレルギー／過敏症反応（注射部位反応及び抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］の産生を含む）

AESI の要約及び解析は投与群ごとに示した。AESI の解析の詳細は GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）統計解析計画書に示した。

＜薬物動態＞

PK 検体は投与 8、16 及び 36 週時の治験薬投与後に採取した。また、免疫原性の検体採取日（投与 0、4、12、24、48、72 週時並びに安全性の後観察期間の来院）には、治験薬投与前に PK 検体を採取した。検体採取のスケジュールは GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）治験実施計画書及び治験実施計画書補遺で詳述した。

モデル構築、パラメータ推定値、変動因子の推定、及び共変量スクリーニングを含む母集団 PK 解析、並びに血漿中チルゼパチド濃度と体重の経時的な曝露量‐反応解析の詳細は、PK/PD 報告書で別途報告する。モデル構築、パラメータ推定値、変動因子の推定、共変量スクリーニングを含む血漿中チルゼパチド濃度と体重の経時的な曝露量‐反応解析の詳細は GPHK-Population PK/PD report addendum（第 5.3.3.5.1 項）で別途報告する。

2.7.6.10.2　試験成績

被験者集団

治験総括報告書作成時点では、スクリーニング、72 週間の治験薬投与期間、及び 4 週間の安全性に関する後観察期間から成る主要試験期間が完了しており、無作為割付時に境界型糖尿病を有した被験者を対象とした 2 年間の追加投与期間は継続中であった。

GPHK 試験では GCP 違反が認められた実施医療機関でスクリーニングを受けた 27 例（無作為割付された 22 例を含む）（以下、GCP 違反例）が被験者集団から除外された。その結果、計 3211 例がスクリーニングを受け、2517 例が無作為割り付けされた。割り付けられた全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。有効性及び安全性の解析対象は、GCP 違反が認められた実施医療機

関で無作為割付された 22 例（プラセボ群 6 例、チルゼパチド 5 mg 群 6 例、チルゼパチド 10 mg 群 8 例、チルゼパチド 15 mg 群 2 例）を除いた 2517 例とした。以降の臨床成績は、GCP 違反例を除いた結果を示す。

主要試験期間及び治験薬投与を完了した被験者の割合は、チルゼパチド群の方がプラセボ群より高かった（チルゼパチド群：［主要試験期間 88.4%～89.8%、治験薬投与 83.8%～85.9%］、プラセボ群：［76.8%、73.5%］）（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.1）。

以下に試験完了及び治験薬投与完了の定義を示す。

	境界型糖尿病なし（無作為割付時）	**境界型糖尿病あり（無作為割付時）**
主要試験期間を完了した被験者	以下の項目の欠測がない被験者 • 投与 72 週時（Visit 21 又は 99）の体重測定結果 • 後観察期間の来院（Visit 801）	投与 72 週時（Visit 21 又は 99）の体重測定結果を有する被験者
治験薬投与を完了した被験者	• 治験薬投与完了は、disposition forms のみで決定した	• 2 年間の後観察期間に移行した被験者 • 2 年間の後観察期間に移行しなかった被験者のうち、Visit 21 時点での治験薬投与の disposition forms があり、最後の投与日が Visit 20 以降であった被験者 • その他の被験者は、disposition forms のみで治験薬投与完了を決定した

試験中止及び治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、同意撤回であった（それぞれ 5.8%、7.1%）。

人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で類似していた（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.4）。

＜治験薬の曝露状況＞

主な試験期間中の治験薬の平均曝露期間は、プラセボ群が 61.87 週間、チルゼパチド群が 65.52～66.87 週間であり、投与群間で同様であった。

有効性の結果

＜多重性の調整の結果＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand の両者について、グラフィカル・アプローチによる多重検定を行った結果を示す（詳細は GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Figure GPHK.8.8 を参照）。なお、各 Estimand の仮説は、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目について第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に制御して検定した。

- 主要目的である以下の項目は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 群がプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 投与 72 週時点の体重の変化率

- 投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

- 主な副次目的である投与 20 週時点の体重の平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群がプラセボ群に対して優越性を示した。
- 主な副次目的である以下の項目は、チルゼパチド 5 mg 群がプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 投与 72 週時点の体重の変化率
  - 投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
- 主な副次目的である以下の項目は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群がプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 投与 72 週時点で 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
  - 投与 72 週時点で 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合
  - 投与 72 週時点で 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合
  - 投与 72 週時点の腹囲の変化量
- 主な副次目的である以下の項目の平均変化率は、チルゼパチド 5 mg、10 mg、及び 15 mg の用量併合群でプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 投与 72 週時点のトリグリセリド値
  - 投与 72 週時点の non-HDL コレステロール値
  - 投与 72 週時点の HDL コレステロール値
  - 投与 72 週時点の収縮期血圧
  - 投与 72 週時点の空腹時インスリン値
- 主な副次目的である投与 72 週時点の SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの平均変化量は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群でプラセボ群に対して優越性を示した。

追加の 2 年間の追跡期間の終了時及び最終的な試験の完了時に、残った両側有意水準 0.05 で、残りの評価項目（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Figure GPHK.8.8 の灰色のボックス）も続けて検定する。

＜主要評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、以下の主要目的に関する評価項目は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.10-1、表 2.7.6.10-2、図 2.7.6.10-2 及び図 2.7.6.10-3）。

- 投与 72 週時点の体重のベースラインからの平均変化率
- 投与 72 週時点のベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 2.7.6.10-1　投与 72 週時点の体重のベースラインからの変化量
（mITT 集団［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters	Placebo (N = 637)	TZP 5 mg[a] (N = 624)	TZP 10 mg (N = 628)	TZP 15 mg (N = 628)
Treatment-Regimen Estimand[b]				
Baseline (kg)	104.90	103.12	106.14	105.62
Mean percent change from baseline at 72 weeks (%)	-3.16†††	-15.07†††	-19.53†††	-20.88†††
Mean percent change difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	N/A	-11.91*** (-13.44, -10.37)	-16.37*** (-17.93, -14.81)	-17.71*** (-19.18, -16.25)
Efficacy Estimand[c]				
Baseline (kg)	104.9	103.2	106.2	105.6
Mean percent change from baseline at 72 weeks (%)	-2.5†††	-16.0†††	-21.4†††	-22.5†††
Mean percent change difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	N/A	-13.5*** (-14.6, -12.4)	-18.9*** (-20.0, -17.8)	-20.1*** (-21.2, -18.9)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

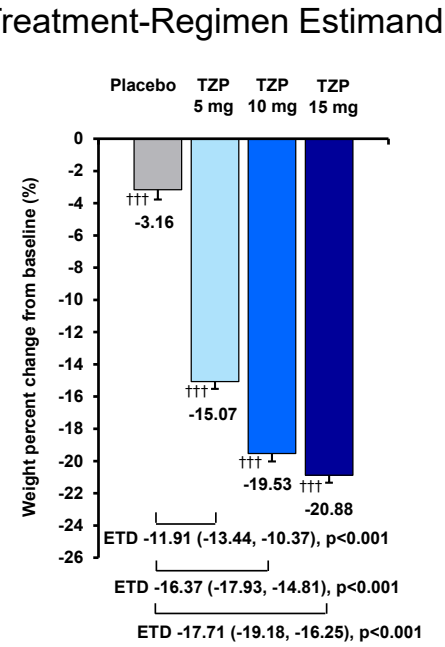
Note: Shown are least squares means.

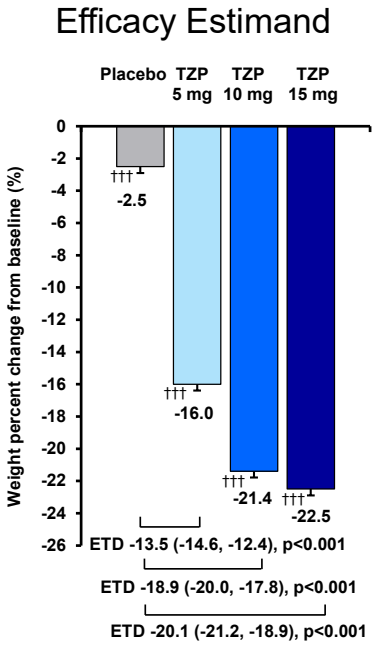
a　For the tirzepatide 5-mg group, percent change in body weight at Week 72 is a key secondary objective.

b　ANCOVA with hybrid imputations for missing body weight at 72 weeks. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.

c　MMRM analysis.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority; †††p-value <0.001 versus baseline.





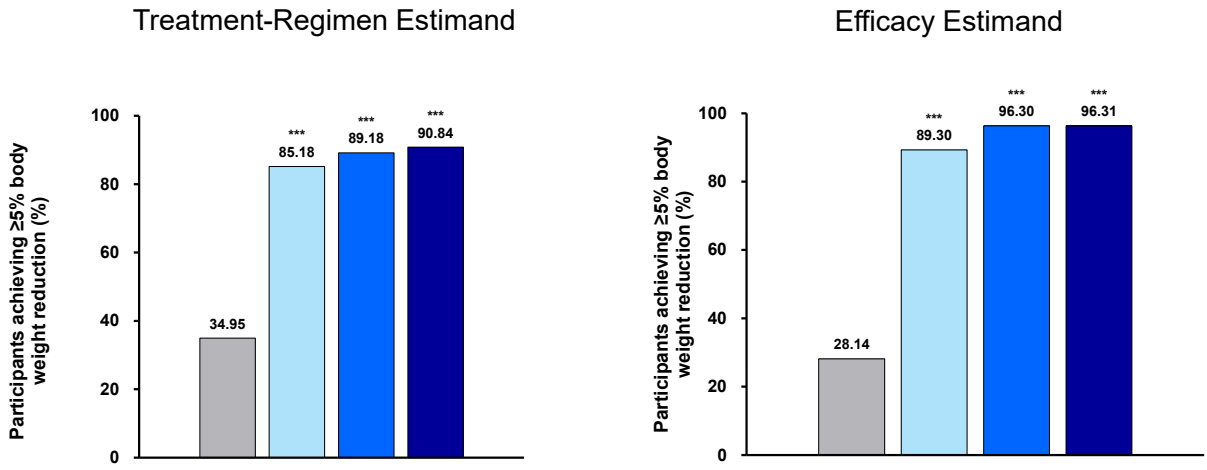
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ETD = estimated treatment difference; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: ANCOVA analysis for treatment-regimen estimand; MMRM analysis for efficacy estimand
Note 2: Least squares means are shown.
†††p-Value <0.001 versus baseline.

図 2.7.6.10-2　投与 72 週時点の体重のベースラインからの変化率
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHK 試験）

表 2.7.6.10-2　投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団）
（GPHK 試験、FAS［GCP 違反例を除く］及び EAS［GCP 違反例を除く］）

	Placebo (N = 637)	TZP 5 mg[a] (N = 624)	TZP 10 mg (N = 628)	TZP 15 mg (N = 628)
Treatment-regimen estimand[b]	34.95	85.18***	89.18***	90.84***
Efficacy estimand[c]	28.14	89.30***	96.30***	96.31***

Abbreviation: MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.
a For the tirzepatide 5-mg group, the percentage of participants achieving at least 5% or more body weight reduction at Week 72 is a key secondary objective.
b Logistic regression with hybrid imputation analysis for treatment-regimen estimand.
c Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for efficacy estimand.
*** p-Value <0.001 versus placebo for superiority.



Abbreviations: CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for efficacy estimand; logistic regression with hybrid imputation analysis for treatment-regimen estimand. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.
Note 2: For the tirzepatide 5-mg group, the percentage of participants achieving ≥5% or more body weight reduction at Week 72 is a key secondary objective.
CSR Section 5.1.3.3 discusses the results for the tirzepatide 5-mg group.
***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.10-3　無作為割付から投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHK 試験）

＜主な副次的評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、チルゼパチド群はすべての主な副次目的で、プラセボ群に対して優越性を示した。本文中では、Efficacy Estimand での数値を記載する。

身体測定値のベースラインからの変化

投与 20 週時点の体重の平均変化量では、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群はプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.10-3）。

表 2.7.6.10-3　ベースラインから投与 20 週時点の体重（kg）の平均変化量
（mITT 集団、FAS［GCP 違反例を除く］及び EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters (kg)	Placebo (N = 637)	TZP 10/15 mg (N = 1256)
Treatment-regimen estimand[a]		
Baseline	104.90	105.88
Change from baseline at 20 weeks	-2.71†††	-12.86†††
Change difference from placebo at 20 weeks (95% CI)	N/A	-10.16*** (-10.73, -9.58)
Efficacy Estimand[b]		
Baseline	104.9	105.9
Change from baseline at 20 weeks	-2.6†††	-13.2†††
Change difference from placebo at 20 weeks (95% CI)	N/A	-10.7*** (-11.2, -10.1)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are the least squares means.

a　ANCOVA with hybrid imputations for missing body weight at 20 weeks. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.

b　MMRM analysis.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

†††p-Value <0.001 versus baseline.

腹囲のベースラインからの平均変化量では、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 群はプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.10-4）。

表 2.7.6.10-4　ベースラインから投与 72 週時点の腹囲（cm）の平均変化量
（mITT 集団、FAS［GCP 違反例を除く］及び EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Parameters (cm)	Placebo (N = 637)	TZP 5 mg[a] (N = 624)	TZP 10 mg (N = 628)	TZP 15 mg (N = 628)
Treatment-regimen Estimand[b]				
Baseline	114.09	113.29	114.92	114.46
Change from baseline at 72 weeks	-4.02†††	-14.12†††	-17.83†††	-18.48†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-10.10*** (-11.65, -8.54)	-13.81*** (-15.33, -12.29)	-14.46*** (-15.93, -12.98)
Efficacy Estimand[c]				
Baseline	114.1	113.3	115.0	114.4
Change from baseline at 72 weeks	-3.5†††	-14.6†††	-19.5†††	-20.0†††
Change difference from placebo at 72 weeks (95% CI)	N/A	-11.2*** (-12.3, -10.0)	-16.1*** (-17.2, -14.9)	-16.5*** (-17.7, -15.4)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are least-squares means.

a For the tirzepatide 5-mg group, mean change in waist circumference at Week 72 is an additional secondary objective. CSR Section 5.1.4.2 discusses the results for the tirzepatide 5-mg group.

b ANCOVA with hybrid imputations for values at 72 weeks. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.

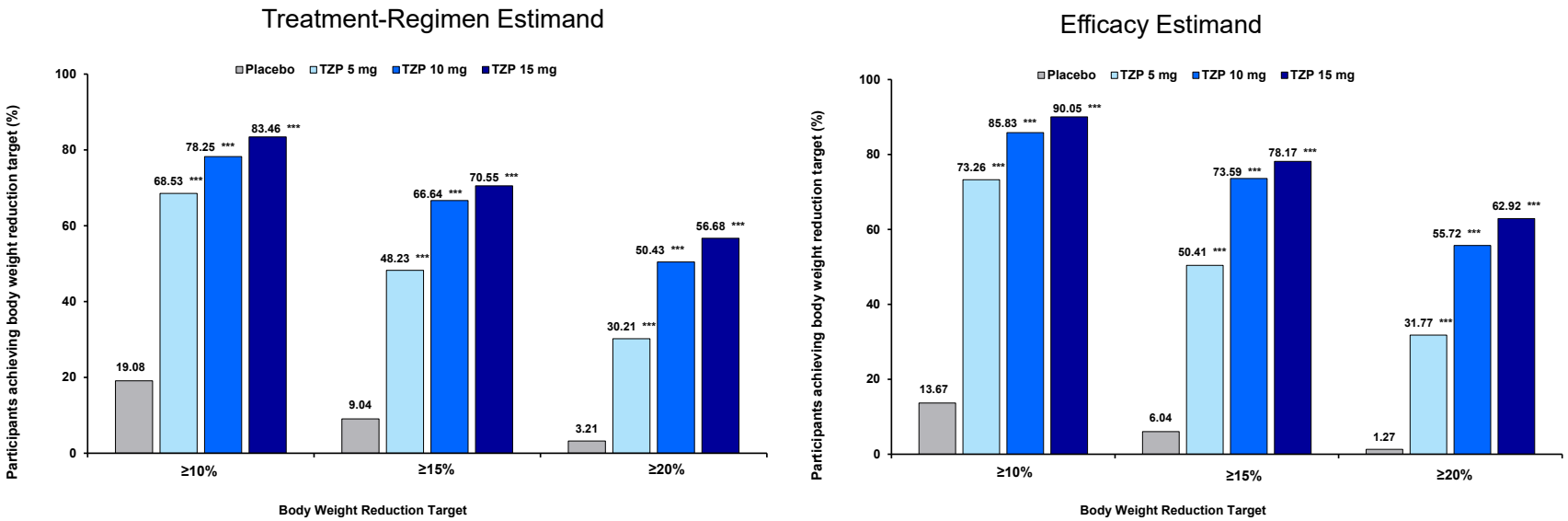
c MMRM analysis

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

†††p-Value <0.001 versus baseline.

10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

投与 72 週時点で、チルゼパチド 15 mg 群に割り付けられた被験者の 90.05%、78.17%、62.92%がそれぞれ 10%、15%、20%以上の体重減少を達成した（図 2.7.6.10-4）。



Abbreviations: CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.

Note 1: Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for efficacy estimand; logistic regression with hybrid imputation analysis for treatment-regimen estimand. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.

Note 2: For the tirzepatide 5-mg group, the percentage of participants achieving ≥10% or ≥15% body weight reductions at Week 72 is an additional secondary objective and is not controlled for type 1 error. Additionally, ≥20% body weight reduction at Week 72 is an exploratory objective for the tirzepatide 5-mg group. CSR Section 5.1.4.1 discusses the results for the tirzepatide 5-mg group.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.10-4　無作為割付から投与 72 週時点で 10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

脂質パラメータ、収縮期血圧、空腹時インスリンのベースラインからの変化

ベースラインから投与 72 週時点の以下の項目の平均変化量では、チルゼパチド 5 mg、10 mg、15 mg の用量併合群でプラセボ群と比較して統計学的に有意差が認められた（p<0.001）。

- 以下に示す数値は、いずれもプラセボと群との推定の差である。
  - トリグリセリド値（-22.6%）
  - non-HDL コレステロール値（-9.58%）
  - HDL コレステロール値（7.62%）
- 収縮期血圧の低下量（-6.8 mmHg）
- 空腹時インスリン値の低下率（-41.1%）

患者報告アウトカム

SF-36v2 acute 版身体機能領域スコアの平均変化量では、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群でプラセボ群に対して差が認められた（2.3、p<0.001）。

＜その他の副次評価項目＞

HbA1c

HbA1c の平均変化量では、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群のそれぞれでプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ-0.33% [-3.6 mmol/mol]、-0.42% [-4.6 mmol/mol]、-0.44% [-4.8 mmol/mol]）。

安全性の結果

TEAE の発現割合では、チルゼパチド群（78.8%～81.8%）がプラセボ群（71.9%）と比較して高かった。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.10-5 に示す。

表 2.7.6.10-5　有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

	Placebo (N=637)		TZP 5mg (N=624)		TZP 10mg (N=628)		TZP 15mg (N=628)		p-values Pairwise*d		
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 5mg	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	4	(0.6)	4	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	>.999	0.374	0.374
Serious Adverse Events	44	(6.9)	39	(6.3)	42	(6.7)	32	(5.1)	0.651	0.911	0.194
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	16	(2.5)	14	(2.2)	16	(2.5)	21	(3.3)	0.854	>.999	0.408
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	20	(3.1)	28	(4.5)	44	(7.0)	40	(6.4)	0.240	0.002	0.008
Treatment-emergent Adverse Events	458	(71.9)	505	(80.9)	514	(81.8)	495	(78.8)	<.001	<.001	0.005
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	194	(30.5)	347	(55.6)	391	(62.3)	384	(61.1)	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及びその他重篤な有害事象＞

4 つの投与群全体で 10 例の死亡が報告され、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 4 例（肺塞栓症、急性心不全、サブイレウス、虚血性脳卒中）
- チルゼパチド 5 mg 群 4 例（肝不全、新型コロナウイルス感染症［coronavirus disease 2019：COVID-19］肺炎、急性呼吸窮迫症候群［肺炎／COVID-19］、高度の多発性外傷）
- チルゼパチド 10 mg 群 1 例（殺人）
- チルゼパチド 15 mg 群 1 例（COVID-19 陽性）

死亡に至ったこれらの事象は、チルゼパチド 5 mg 群の肝不全の 1 例（第 2.7.4.2.1.4.2 項）を除き、治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。

これらの死亡例の詳細を GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK 8.90、及び Patient Narratives に示す。

本試験中に重篤な有害事象は 157 例で報告され、内訳は以下の通りであった。

- プラセボ群 44 例（6.9%）
- チルゼパチド 5 mg 群 39 例（6.3%）
- チルゼパチド 10 mg 群 42 例（6.7%）
- チルゼパチド 15 mg 群 32 例（5.1%）

重篤な有害事象の発現割合は、チルゼパチド及びプラセボの投与群間で類似していた。重篤な有害事象を発現した 157 例のうち、34 例（1.4%）は COVID-19 関連の事象であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.10-3 に示す。重篤な有害事象の詳細を GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK 8.91 及び Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象では、チルゼパチド群（4.5%～7.0%）でプラセボ群（3.1%）と比較して発現割合が高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多く認められた事象は胃腸障害（SOC）であった。胃腸障害（SOC）関連の有害事象で治験薬の投与中止に至った被験者では、チルゼパチド群がプラセボ群より多かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK.8.154 及び Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を抽出し、表 2.7.6.10-6 に降順で示した。

発現割合が 5%以上の TEAE の大部分（13 事象中 7 事象）は胃腸障害関連であり、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。最も多く認められた胃腸障害関連の TEAE は悪心、下痢、及び便秘であった。

これらの TEAE は一過性の症状であり、重症度は多くが軽度から中等度、発現時期は主に用量漸増期間であった。

悪心及び下痢に次いで 3 番目に多く認められた TEAE は COVID-19 であり、胃腸障害以外で最も多く認められた TEAE であった。COVID-19 の発現割合はすべての投与群間で同様であった。

本試験で認められた有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.10-1（全体集団）及び付録表 2.7.6.10-2（日本人集団）に示す。

表 2.7.6.10-6　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］）（GPHK 試験）

Preferred Term		n (%)			
		Placebo (N=637)	TZP 5 mg (N=624)	TZP 10 mg (N=628)	TZP 15 mg (N=628)
Patient with 1≥ TEAE		458 (71.9)	505 (80.9)	514 (81.8)	495 (78.8)
悪心	Nausea	61 (9.6)	154 (24.7)	210 (33.4)	195 (31.1)
下痢	Diarrhoea	46 (7.2)	118 (18.9)	134 (21.3)	144 (22.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	90 (14.1)	94 (15.1)	98 (15.6)	82 (13.1)
便秘	Constipation	37 (5.8)	104 (16.7)	109 (17.4)	74 (11.8)
消化不良	Dyspepsia	26 (4.1)	56 (9.0)	61 (9.7)	70 (11.1)
嘔吐	Vomiting	11 (1.7)	52 (8.3)	68 (10.8)	77 (12.3)
食欲減退	Decreased appetite	21 (3.3)	59 (9.5)	73 (11.6)	54 (8.6)
頭痛	Headache	42 (6.6)	41 (6.6)	43 (6.8)	41 (6.5)
腹痛	Abdominal pain	21 (3.3)	31 (5.0)	33 (5.3)	31 (4.9)
脱毛症	Alopecia	6 (0.9)	32 (5.1)	31 (4.9)	36 (5.7)
浮動性めまい	Dizziness	15 (2.4)	26 (4.2)	35 (5.6)	26 (4.1)
おくび	Eructation	4 (0.6)	24 (3.8)	33 (5.3)	35 (5.6)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.3)	18 (2.9)	36 (5.7)	29 (4.6)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

<u>胃腸関連有害事象</u>

胃腸関連有害事象はプラセボ群と比較してチルゼパチド群で発現割合が高かった（チルゼパチド 5 mg 群：346 例［55.4%］、チルゼパチド 10 mg 群：382 例［60.8%］、チルゼパチド 15 mg 群：371 例［59.1%］、プラセボ群：193 例［30.3%］）。高度又は重篤な胃腸関連有害事象は 59 例（2.3%）に認められた（チルゼパチド 5 mg 群：11 例［1.8%］、チルゼパチド 10 mg 群：20 例［3.2%］、チルゼパチド 15 mg 群：21 例［3.3%］、プラセボ群：7 例［1.1%］）。治験薬投与中止に至った有害事象は 132 例（5.2%）に認められ、このうち 66 例は胃腸関連有害事象であった（チルゼパチド 5 mg 群：11 例［1.8%］、チルゼパチド 10 mg 群：26 例［4.1%］、チルゼパチド 15 mg 群：26 例［4.1%］、プラセボ群：3 例［0.5%］）。

胃腸関連有害事象の発現時期について、GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK.8.28 に示す。胃腸障害に代表される悪心、嘔吐、下痢の初回発現時期は大部分が用量漸増期であった。チルゼパチド群はプラセボ群と比較して早期の発現が認められた。全体的に、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して悪心、嘔吐、及び下痢の累積発現割合が高かった。

肝胆道系障害

肝胆道系障害の TEAE を発現した被験者は 52 例（2.1%）であり、発現割合は投与群間で同様であった（チルゼパチド 5 mg 群：2.4%、チルゼパチド 10 mg 群：1.9%、チルゼパチド 15 mg 群：1.8%、プラセボ群：2.2%）。

高度又は重篤な肝胆道系障害の TEAE は 4 例（0.2%）に認められた（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、トランスアミナーゼ上昇、肝不全）。

胆嚢障害の TEAE は 45 例（1.8%）に認められた（チルゼパチド 5 mg 群：1.9%、チルゼパチド 10 mg 群：2.7%、チルゼパチド 15 mg 群：1.3%、プラセボ群：1.3%）。高度又は重篤な胆嚢障害が認められた被験者は 27 例（1.1%）であった。

ベースライン後の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）、及びアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）の平均値では、投与 72 週時点でチルゼパチド群に低下が認められた。チルゼパチド群のベースラインからの平均減少率はプラセボ群と比較して大きかった。

ベースライン後の血清総ビリルビンの平均値では、投与 72 週時点でチルゼパチド群に増加が認められた（平均変化量　チルゼパチド 5 mg 群：0.03 mg/dL、チルゼパチド 10 mg 群：0.04 mg/dL、チルゼパチド 15 mg 群：0.04 mg/dL、プラセボ群：0.00 mg/dL）。チルゼパチド群のベースラインからの平均増加率はプラセボ群と比較して大きかった。ベースライン後の血清直接ビリルビンの平均値では、投与 72 週時点でチルゼパチド群に増加が認められた（平均変化量　チルゼパチド 5 mg 群：0.01 mg/dL、チルゼパチド 10 mg 群：0.01 mg/dL、チルゼパチド 15 mg 群：0.01 mg/dL、プラセボ群：0.00 mg/dL）。チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 群のベースラインからの平均増加率はプラセボ群と比較して大きかった。

ベースライン後の血清総ビリルビン値及び血清直接ビリルビン値は増加したが、平均値はすべての投与群で基準値内であった。

ALT 値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は全体で 6 例（0.2%）であり、内訳は以下の通りであった。

- プラセボ群 2 例（0.31%）
- チルゼパチド 5 mg 群 1 例（0.16%）
- チルゼパチド 10 mg 群 3 例（0.48%）

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者は全体で 6 例（0.2%）であり、内訳は以下の通りであった。

- チルゼパチド 5 mg 群 1 例（0.16%）
- チルゼパチド 10 mg 群 4 例（0.64%）
- チルゼパチド 15 mg 群 1 例（0.16%）

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は全体で 6 例（0.2%）であり、内訳は以下の通りであった。

- チルゼパチド 5 mg 群 4 例（0.64%）
- チルゼパチド 10 mg 群 2 例（0.32%）

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者は全体で 5 例（0.2%）であり、内訳は以下の通りであった。

- チルゼパチド 5 mg 群 2 例（0.32%）
- チルゼパチド 10 mg 群 2 例（0.32%）
- チルゼパチド 15 mg 群 1 例（0.16%）

肝毒性の評価

チルゼパチド 5 mg 群の 1 例は肝不全で死亡した。また、この 1 例とは別に、各チルゼパチド群 1 例の計 3 例では、血清アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンレベルが肝毒性に関する Hy's Law の基準をすべて満たしていた［GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Figure GPHK.8.29、Figure GPHK.8.30）］。この 3 例は肝機能検査値上昇を説明する医学的な理由があり、薬物誘発性の肝毒性の基準は満たしていなかった（第 2.7.4.4.2.4.4.2 項）。

膵外分泌の安全性

全体で 9 例（0.4%）13 件が臨床事象判定委員会の判定対象となり、4 例 4 件の有害事象が膵炎と確定された（各投与群各 1 例）。報告された事象（PT）は、閉塞性膵炎、急性膵炎、上腹部痛、及び膵炎であった。膵炎と判定された有害事象はいずれも急性であり、重症度は軽度又は中等度であった。

投与 72 週時点及び安全性に関する後観察期間で、ベースラインからの血清 p-アミラーゼ値の平均増加率は、プラセボ群と比較してチルゼパチド群で大きかった（平均変化量　チルゼパチド 5 mg 群：4.4 IU/L、チルゼパチド 10 mg 群：5.0 IU/L、チルゼパチド 15 mg 群：4.6 IU/L、プラセボ群：0.6 IU/L）。血清リパーゼ値はすべての投与群で増加したが、増加率はプラセボ群と比較してチルゼパチド群で大きかった（平均変化量　チルゼパチド 5 mg 群：8.4 IU/L、チルゼパチド 10 mg 群：10.2 IU/L、チルゼパチド 15 mg 群：10.0 IU/L、プラセボ群：1.6 IU/L）。

ベースライン後の血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値はチルゼパチド群で増加したが、平均値はすべての投与群で基準値内であった。

p-アミラーゼ値

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は全体で 3 例（0.1%）であり、内訳は以下の通りであった。

- チルゼパチド 5 mg 群 1 例（0.16%）

- チルゼパチド 10 mg 群 1 例（0.16%）
- チルゼパチド 15 mg 群 1 例（0.16%）

これらの被験者のうち、1 例が膵炎の判定対象となったが、高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症のいずれも膵炎とは確定されなかった。

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者は全体で 1 例（0.04%）であり、チルゼパチド 5 mg 群の被験者であった。本事象は治験担当医師により急性膵炎として報告され、臨床事象判定委員会で審議されたが、膵炎とは確定されなかった。

リパーゼ値

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は全体で 6 例（0.2%）であり、内訳は以下の通りであった。

- チルゼパチド 5 mg 群 1 例（0.16%）
- チルゼパチド 10 mg 群 2 例（0.32%）
- チルゼパチド 15 mg 群 3 例（0.48%）

これら 6 例中 3 例が、膵炎事象の判定にかけられた。このうち 2 例については p-アミラーゼの項で記述した。残りの 1 例について、治験担当医師が膵炎として報告した事象は、臨床事象判定委員会で急性膵炎と確定された。本件は GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section 5.2.1.5.3.1 で詳述した。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者は全体で 1 例（0.04%）であり、チルゼパチド 5 mg 群の被験者であった。

当該被験者は p-アミラーゼの項で記載した患者と同一であり、治験担当医師が急性膵炎として報告したが、膵炎事象の判定委員会では膵炎と確定されなかった。

主要心血管イベント

治験薬投与後に認められた 14 例（0.6%）19 件の有害事象が臨床事象判定委員会の判定対象となり、12 例 16 件が主要心血管イベントと確定された（チルゼパチド 5 mg 群：4 例［0.6%］、チルゼパチド 10 mg 群：3 例［0.5%］、チルゼパチド 15 mg 群：0 例［0%］、プラセボ群：5 例［0.8%］）。

不整脈及び心伝導障害

試験期間中、86 例（3.4%）の被験者に不整脈及び心伝導障害関連の有害事象が認められた（チルゼパチド 5 mg 群：23 例［3.7%］、チルゼパチド 10 mg 群：19 例［3.0%］、チルゼパチド 15 mg 群：21 例［3.3%］、プラセボ群：23 例［3.6%］）。発現割合はプラセボを含む投与群間で同様であった。

全体で 4 例（0.2%）に 1 件以上の高度又は重篤な不整脈及び心伝導障害の有害事象（意識消失 1 例、失神 1 例、心房細動 2 例）が認められた。このうちプラセボ群の 1 例は重篤であった。

バイタルサイン

脈拍数のベースラインからの平均増加量は、すべてのチルゼパチド群で用量漸増期間中に最大となり、その後、投与期間中にベースライン方向に減少した。投与 72 週時点で、ベースラインからの変化量は、プラセボと比較してチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 2.2 bpm 及び 2.4 bpm 高かった。安全性に関する後観察期では、脈拍の平均変化量はいずれのチルゼパチド群でもベースラインを下回った。プラセボ群では、脈拍の平均値は基本的に変動しなかった（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.124 及び Figure GPHK.8.33 を参照）。

ベースラインから投与 72 週時点及び安全性に関する後観察期では、すべてのチルゼパチド群で収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められた（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Table GPHK.8.124 及び Figure GPHK.8.33 を参照）。プラセボ群では、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は基本的に変動しなかった。

MDD、自殺念慮又は自殺行為

MDD、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE を 1 件以上発現した被験者は全体で 63 例（2.5%）であり、全チルゼパチド群と比較してプラセボ群で数値的に多かった（チルゼパチド 5 mg 群：10 例［1.6%］、チルゼパチド 10 mg 群：19 例［3.0%］、チルゼパチド 15 mg 群：13 例［2.1%］、プラセボ群：21 例［3.3%］）。

チルゼパチド群 5 例（0.2%）に少なくとも 1 回の高度又は重篤の MDD、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE が認められた（大うつ病 2 例、混合性不安抑うつを伴う適応障害 1 例、自殺企図 2 例）。このうち 4 例が重篤であった。

治験薬投与期間中に、18 例（0.7%）がコロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の質問に少なくとも 1 回“はい”と回答した。“はい”と回答した被験者の多くは、自殺念慮の複合要素又はカテゴリー1～5 の事象を認めた。自殺行動複合要素又はカテゴリー6～10 に該当する出来事を報告した被験者はチルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の各 1 例であった。

ベースラインから投与 72 週時点までのうつ病の増加について Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）を用いて評価した。PHQ-9 では、以下に示すシフトで数値的に悪化した被験者が、チルゼパチド群と比較してプラセボ群で多かった（GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Table GPHK.8.168）。

- うつ病が、なし又は軽度から中等度、やや高度、高度へのシフト
- うつ病が、軽度から中等度、やや高度、高度へのシフト

腎機能関連の安全性

全体で 16 例（0.6%）の被験者に、腎機能障害に関する有害事象が認められた（チルゼパチド 5 mg 群：6 例［1.0%］、チルゼパチド 10 mg 群：3 例［0.5%］、チルゼパチド 15 mg 群：4 例［0.6%］、プラセボ群：3 例［0.5%］）。「急性腎不全 SMQ」の TEAE は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して多く報告されたが、発現割合は低かった（0.6%以下）。

すべての投与群で 7 例（0.3%）の被験者に少なくとも 1 件の高度又は重篤な腎機能障害に関する有害事象が認められた（チルゼパチド 5 mg 群：2 例［0.3%］、チルゼパチド 10 mg 群：2 例［0.3%］、チルゼパチド 15 mg 群：2 例［0.3%］、プラセボ群：1 例［0.2%］）。このうち、5 例に以下の重篤な腎機能障害が認められた。

- プラセボ群：急性腎損傷 1 例
- チルゼパチド 5 mg 群：急性腎損傷 2 例
- チルゼパチド 10 mg 群：急性腎障害 1 例
- チルゼパチド 10 mg 群：腎不全 1 例

推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）のベースラインから投与 72 週時点の平均変化量は-0.4～0.9 mL/分/1.73m^2 であり、すべての投与群で類似していた。

チルゼパチド群 10 mg の 1 例に糸球体濾過率減少が認められた。

投与 72 週時点で、チルゼパチド群ではプラセボ群と比較して、尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin:creatinine ratio：UACR）の大幅な減少が認められた。UACR のベースラインからの大幅な減少は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群において、安全性に関する後観察期でも持続した。

全体で、ベースライン後の最低 eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満となった被験者は 6 例（0.2%）であった。6 例すべて、ベースライン時の eGFR 値は 30 mL/min/1.73 m^2 以上であり、治験薬投与後に 30 mL/min/1.73 m^2 未満のカテゴリーへシフトした。

- プラセボ群：該当なし
- チルゼパチド 5 mg 群：2/624 例（0.32%）
- チルゼパチド 10 mg 群：2/628 例（0.32%）
- チルゼパチド 15 mg 群：2/628 例（0.32%）

このうち、チルゼパチド 10 mg 群の 1 例に重篤な腎機能関連の有害事象（腎機能不全）が認められた。

脱水

全体で、脱水の TEAE が 7 例に認められた。

- プラセボ群：1 例（0.2%）
- チルゼパチド群 10 mg 群：4 例（0.6%）
- チルゼパチド群 15 mg 群：2 例（0.3%）

重篤な事象は認められなかった。

低血糖

低血糖は eCRF で収集した。全体で 30 例（1.2%）の被験者が、ベースラインから安全性に関する後観察期までの期間に少なくとも 1 回、血糖値が 54 mg/dL 未満（3.0 mmol/L 未満）に低下、又は重症低血糖を発現した。低血糖の発現割合は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かった（チルゼパチド 5 mg 群：9 例［1.44%］、チルゼパチド 10 mg 群：10 例［1.59%］、チルゼパチド 15 mg 群：10 例［1.59%］、プラセボ群：1 例［0.16%］）。低血糖の有害事象のほとんどは、無症候性であった。症候性の低血糖は以下のとおりであった。

- チルゼパチド 5 mg 群：1 例
- チルゼパチド 10 mg 群：3 例
- チルゼパチド 15 mg 群：1 例

プラセボ群では症候性の低血糖は報告されなかった。チルゼパチド 5 mg 群の 1 例は、重症低血糖を発現した。当該事象は病院内で発生し、被験者は急性肝不全を含む多臓器不全を発現し、転帰は死亡であった。

悪性腫瘍

全体で 23 例（0.9%）の被験者に悪性腫瘍の TEAE が認められた（チルゼパチド 5 mg 群：8 例［1.3%］、チルゼパチド 10 mg 群：3 例［0.5%］、チルゼパチド 15 mg 群：5 例［0.8%］、プラセボ群：7 例［1.1%］）。このうち 14 例で重篤な悪性腫瘍が認められた。

甲状腺関連の安全性

2 例（0.08%）に甲状腺腫瘍の TEAE が認められた。

- プラセボ群：1 例
- チルゼパチド 15 mg 群：1 例

これらはいずれも甲状腺乳頭癌であった。本試験期間中に甲状腺髄様癌の報告はなかった。

投与 72 週時点で、すべてのチルゼパチド群でカルシトニン値はベースラインから増加した。投与 72 週時点のカルシトニン値の増加率は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。

安全性に関する後観察期では、カルシトニン値の変化率は、チルゼパチド 5 mg 群及び 10 mg 群でベースライン値と同等であった。プラセボ群及びチルゼパチド 15 mg 群では、ベースラインからカルシトニン値が増加した。カルシトニン値の変化率は、安全性に関する後観察期ではチルゼパチド群とプラセボ群間に差は認められなかった。

全体として、チルゼパチド群でカルシトニン値の増加率に臨床的な関連は認められなかった。

ベースライン後のカルシトニンの最大値が 50 ng/L 超 100 ng/L 以下にシフトした被験者は以下の通りであった。

- プラセボ群：1 例
- チルゼパチド 10 mg 群：1 例
- チルゼパチド 15 mg 群：1 例

プラセボ群の 1 例はベースライン後のカルシトニンの最大値が 100 ng/L 超にシフトした。

また、17 例に血中カルシトニン増加の TEAE が認められた。

- プラセボ群：4 例
- チルゼパチド 5 mg 群：5 例
- チルゼパチド 10 mg 群：4 例
- チルゼパチド 15 mg 群：4 例

注射部位反応関連事象

MedDRA 検索式で定義した注射部位反応関連事象の TEAE が 173 例（6.9%）に認められた。最も発現例数の多い注射部位反応関連事象（PT）は、注射部位反応（85 例）であった。注射部位反応関連事象を発現した被験者は、チルゼパチド群がプラセボ群に比較して多かった。

注射部位反応関連事象の発現時期では、被験者ごとに最も早い時期に認められた注射部位反応の発現時期の頻度は、治験薬投与後 6 時間超 24 時間が最も高かった。被験者ごとに最も遅い時期に認められた注射部位反応の発現時期の頻度は、治験薬投与後 24 時間超 14 日が最も高かった。

過敏症反応

治験薬投与後 24 時間以内に少なくとも 1 回の即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者は 49 例（1.9%）であった。即時型過敏症反応は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して多く認められた。チルゼパチド 10 mg 群の 1 例（0.04%）に高度の即時型過敏症反応が認められた。当該事象は発現当日に回復し、被験者は本試験の治験薬投与を完了した。重篤な即時型過敏症反応は認められなかった。

治験薬投与後 24 時間以内に少なくとも 1 回の非即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者は 85 例（3.4%）であった。非即時型過敏症反応は、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して数値的に多く認められた。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の各 1 例（計 2 例、0.08%）で高度の非即時型過敏症反応が認められた。重篤な非即時型過敏症反応は認められなかった。

代謝性アシドーシス

本試験中に代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。

切断及び末梢血行再建

本試験中に切断及び末梢血行再建の有害事象は認められなかった。

二重エネルギーX 線吸収測定法（Dual-energy X-ray absorptiometry：DXA）補遺の結果

施設番号 [redacted] から DXA 補遺に登録された被験者はいなかった。DXA 補遺の結果は、GPHK 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section 5.3 に示す。

主要目的、評価項目、及び解析方法

主要目的 （72 週時点）	評価項目	解析方法
全身体脂肪量のベースラインからの変化率について、チルゼパチド（5 mg、10 mg、15 mg の用量併合群）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する	全身体脂肪量のベースラインからの変化率	**Efficacy Estimand：** 欠測値を LOCF で補完し、72 週時点について ANCOVA モデルを用いて解析する。

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LOCF = last observation carried forward

方法

実施医療機関にて、全身の体組成測定が可能な Hologic™ 又は Lunar™DXA スキャナーで体組成 DXA スキャンを実施した。実施医療機関にて、Visit 2 から 3（投与 -1 週から 0 週時点）の間にベースラインの DXA スキャンを実施した。ベースライン後の DXA スキャンは Visit 21（投与 72 週時点）又は中止時に実施した。

診断及び主な選択除外基準

主要試験に適格な被験者は、全身の体組成測定が可能な Hologic™ 又は Lunar™DXA スキャナーを使用できる施設で、DXA 補遺に参加することが可能であった。

被験者集団

GPHK 試験では、2517 例が無作為化され、255 例が DXA 補遺に登録した。

結果

投与 72 週時点の全身体脂肪量の変化率を表 2.7.6.10-7 に示す。

全身体脂肪量の平均変化率はチルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群の用量併合群でプラセボ群と比較してより大きかった。

表 2.7.6.10-7　投与 72 週時点の全身体脂肪量の変化率
（mITT 集団、EAS、DXA 補遺）（GPHK 試験）

Parameter	Placebo (N = 36)	TZP 5/10/15 mg (N = 124)
Baseline (kg)	49.4	46.6
Percent change from baseline at 72 weeks (%)	-8.2††	-33.9†††
Percent change difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	N/A	-25.7*** (-31.4, -20.0)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants with baseline and postbaseline values; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note 1: ANCOVA, LOCF. Only the last nonmissing postbaseline observation on or prior to the last dose date + 14 days was carried forward.

Note 2: Least-squares means are shown.

††p-Value <0.01; †††p-Value <0.001 versus baseline; ***p-Value <0.001 versus placebo.

携帯型 24 時間自由行動下血圧測定もしくは血圧モニタリング（ambulatory blood pressure monitoring：ABPM）補遺の結果

主要目的、評価項目、及び解析方法

主要目的 （投与 36 週時点）	評価項目	解析方法
心拍数及び血圧について、投与 36 週時点にチルゼパチド 5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与が及ぼす影響を、プラセボと比較して評価する	24 時間平均心拍数及び血圧のベースラインからの平均変化量	安全性解析対象集団： 投与 36 週時点について ANCOVA モデルを用いて解析した。

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance

方法

Visit 2（投与-1 週時）に ABPM について被験者に説明を実施し、使用方法のトレーニングを行った。Visit 3 の前（投与 0 週時）及び Visit 12 の後（投与 36 週時）に心拍数及び血圧の 24 時間自由行動下血圧測定を行った。

診断及び主な選択除外基準

本補遺への参加を求められた GPHK 試験に適格な被験者。以下の基準を満たす者：

- 降圧薬による治療の有無にかかわらず、血圧が適切に管理されている（140/90 mmHg 未満）
- 高血圧に対して治療を受けている被験者は、スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間、降圧治療のレジメンが安定している

被験者集団

GPHK 試験では、2517 例が無作為化され、586 例が ABPM 補遺に登録した。

結果

36 週時点での、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群のプラセボ群に対する結果は以下のとおりであった。

- 24 時間平均収縮期血圧は有意に減少した（それぞれ-7.7、-10.8、及び-8.0 mmHg）
- 24 時間平均拡張期血圧は減少した（それぞれ-2.1、-3.0、及び-0.4 mmHg）
- 24 時間平均心拍数は有意に増加した（それぞれ 2.1、2.3、及び 5.4 bpm）

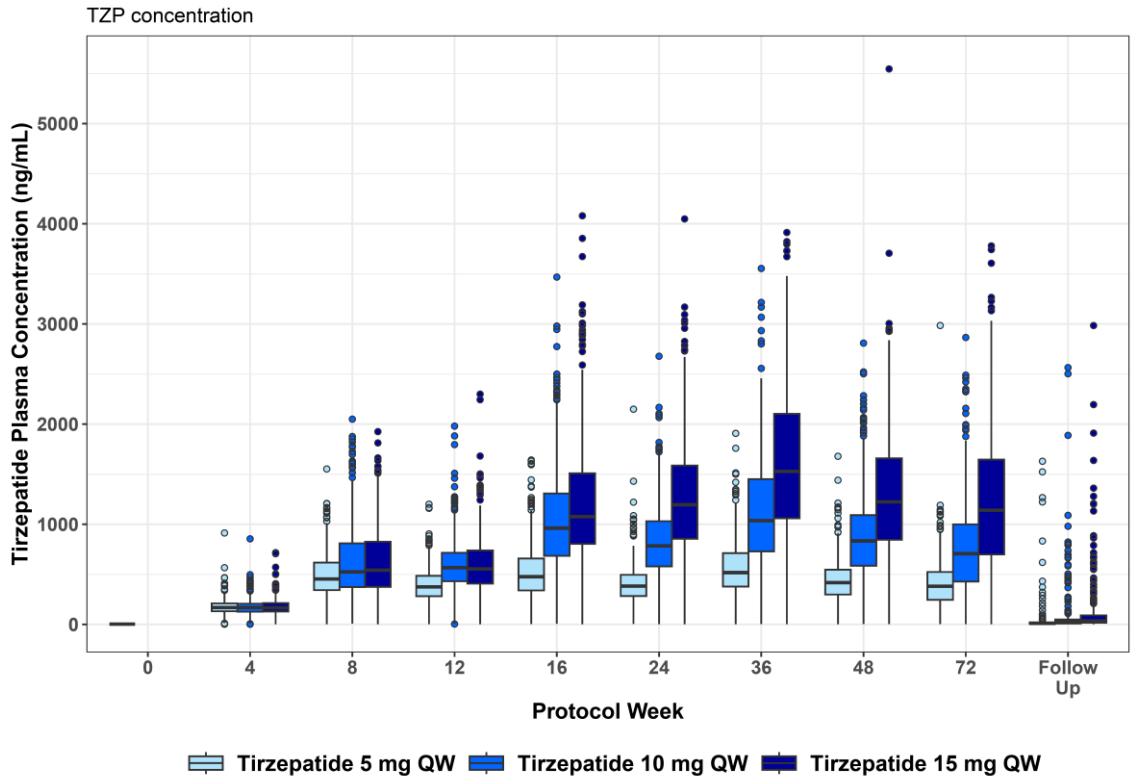
薬物動態、薬力学、及び免疫原性の結果

＜薬物動態＞

施設番号 [redacted] で登録され、チルゼパチドを投与された 16 例から得られた 121 検体を除外し、チルゼパチド投与被験者の 1864 例から得られた 14393 検体の血漿中チルゼパチド濃度を評価した。このうち、13407 検体は投与期間中（投与 0 週時～72 週時）の来院時に採取し、741 検体は後観察期間（主要試験期間終了 4 週間後）に採取した。

いずれの投与群でも、血漿中チルゼパチド濃度は、用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した（図 2.7.6.10-5）。

維持用量に到達後、定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中チルゼパチド濃度の中央値は、チルゼパチド 5 mg 群、10 mg 群、及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。



Abbreviation: QW = once weekly.
Note: The middle line in each boxplot represents the median; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles. The whiskers extend to ±1.5 × interquartile range. Solid circles denote individual tirzepatide plasma concentration.
Figure excludes 5 outlier samples from 2 participants in the tirzepatide 5-mg group at Weeks 12, 36, and 48.

図 2.7.6.10-5　血漿中チルゼパチド濃度（GCP 違反例を除く）（GPHK 試験）

視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Figure GPHK 8.37）。

＜薬力学＞

チルゼパチドの 5～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、体重に関して明らかな曝露量‐反応関係が示された（GPHK 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.3 項］Figure GPHK 8.38）。

＜免疫原性＞

2467 例が治験薬の投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent ADA：TE-ADA）評価可能であった。ベースライン時には、プラセボ群を含む 2467 例中 176 例（7.13%）が TE-ADA 陽性であった。治験実施計画書で規定した治験薬投与期間中に、チルゼパ

チド群の 1842 例が治験薬の投与開始後に発現した TE-ADA 評価可能であった。このうち 1216 例（66.0%）が TE-ADA 陽性であった。

COVID-19 の影響の概要

COVID-19 の影響の概要は、GPHK 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.3 項）Appendix COVID-19 pandemic impact summary に示す。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では患者の安全性並びに The International Council for Harmonisation（ICH）、GCP、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（good laboratory practice：GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験実施計画書に規定された有害事象、重篤な有害事象、及び苦情情報に関して要求される事項に対して変更は行わなかった。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.10.3　結論

チルゼパチドはグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体及びグルカゴン様ペプチド-1 受容体の両方に対してアゴニスト作用を持ち、体重減少を指標として、プラセボ投与に対する優越性を示し、主要目的（coprimary）を達成した。Treatment-Regimen Estimand 及び Efficacy Estimand のいずれでも、すべての主要目的及び主な副次目的を達成した。

全体的に、チルゼパチドを投与した時の忍容性はおおむね良好であり、予期しない安全性の所見は認められなかった。

本試験の安全性の結果は、肥満に対する他のインクレチン製剤の結果と一貫していた。

2.7.6.10.4　付録

2.7.6.11　I8F-MC-GPHL 試験（評価資料 a、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項）

標題

Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants with Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial (SURMOUNT-2)

2.7.6.11.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

77 施設（アルゼンチン、ブラジル、インド、日本、ロシア、台湾、及び米国［プエルトリコを含む］）

試験実施期間

2021 年 3 月 29 日（最初の被験者の来院日）～2023 年 4 月 10 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
以下の項目について、投与 72 週時点でチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重の変化率（%） • 体重が 5%以上減少した被験者の割合	• 体重の無作為割付時からの平均変化率（%） • 無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する）、用量別解析	
以下の項目の無作為割付時からの変化量（投与 72 週時点で評価）について、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。 • 体重 • 血糖コントロール • 腹囲	• 以下の項目を達成した被験者の割合 o 10%以上の体重減少 o 15%以上の体重減少 o 20%以上の体重減少 • ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）の平均変化量（%） • 以下の項目を達成した被験者の割合 o HbA1c が 7%未満 o HbA1c が 6.5%以下 o HbA1c が 5.7%未満 • 空腹時血糖値の平均変化量（mg/dL） • 腹囲の平均変化量（cm）

a　1 施設（施設番号 [redacted]）で治験施設支援機関による医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）違反が認められた。当該実施医療機関でスクリーニングを受けた被験者を除いた治験総括報告書補遺を、本承認申請の評価資料として用いた。また、当初、申請時に提出した治験総括報告書は参考資料とした。

目的	評価項目
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する）、用量併合解析	
以下の項目の無作為割付時からの変化量（投与 72 週時点で評価）について、チルゼパチド週 1 回投与（全ての用量を併合）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。	
• 脂質パラメータ	• 以下の項目の空腹時の平均変化量 o トリグリセリド（mg/dL） o 高比重リポタンパク（high density lipoprotein：HDL）コレステロール（ mg/dL） o non- HDL コレステロール（mg/dL）
• 収縮期血圧	• 収縮期血圧の平均変化量（mmHg）
その他の副次目的、用量別解析	
以下の項目の無作為割付時からの変化量（投与 72 週時点で評価）について、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 週 1 回投与がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。	
• 体重	• 体重の絶対値の平均変化量（kg） • Body mass index（BMI）の平均変化量（kg/m^2）
• 7 ポイントの血糖自己測定での血糖プロファイル	• 以下の項目の平均変化量 o 7 ポイントの各測定値 o 朝昼夕の各食後 2 時間値、及び朝昼夕食後 2 時間値併合 o 7 ポイントの平均値、朝昼夕食前の平均値、及び朝昼夕食後 2 時間の平均値
• インスリン	• 空腹時インスリンの平均変化量（pmol/L）
• 患者報告アウトカム	• 以下の項目の平均変化量 o Short-Form-36 Health Survey, version 2（SF-36v2）acute 版身体機能領域スコア o Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Clinical Trials Version（IWQOL-Lite-CT）身体機能複合スコア o EuroQol-5 Dimension 5 Level（EQ-5D-5L）utility score 及び visual analog scale score
その他の副次目的、用量併合解析	
以下の項目の無作為割付からの変化量（投与 72 週時点で評価）について、チルゼパチド週 1 回投与（すべての用量を併合）がプラセボに対して優越性を示すことを検証する。	
• 脂質パラメータ	• 以下の項目の無作為割付時からの平均変化量 o 総コレステロール（mg/dL） o 低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）コレステロール（mg/dL） o 超低比重リポタンパク（very low density lipoprotein：VLDL）コレステロール（mg/dL） o 遊離脂肪酸（mg/dL）

目的	評価項目
• 拡張期血圧	• 拡張期血圧の平均変化量（mmHg）
薬物動態（pharmacokinetic(s)：PK）／薬力学（pharmacodynamic(s)：PD） • チルゼパチドの母集団 PK 特性を明らかにし、チルゼパチド濃度と有効性、安全性、及び忍容性の評価項目との関連性を探索する。	母集団 PK 及び母集団 PD パラメータ

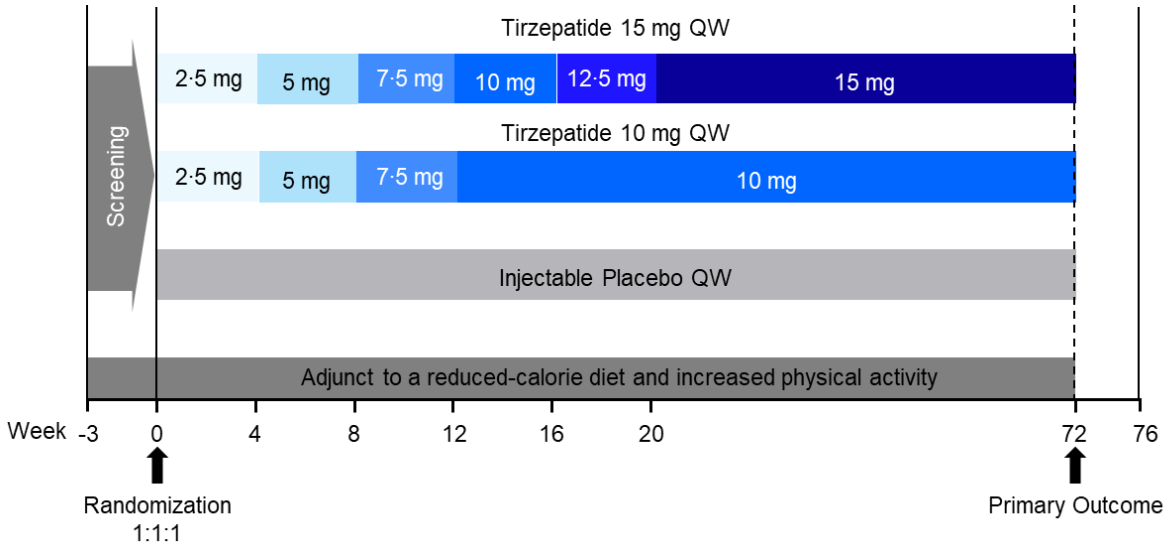
試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHL［GPHL］試験）は、2 型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）を有する、肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）又は過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せてチルゼパチド 10 mg 又は 15 mg を週 1 回皮下投与した場合の有効性及び安全性をプラセボ週 1 回皮下投与と比較する、72 週間の第 3 相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験であった。

本試験は以下の 3 つの期間で構成された（図 2.7.6.11-1）。

- スクリーニング期間：3 週間
- すべての被験者を対象とした投与期間：72 週間
- 安全性に関する後観察期間：4 週間

本試験では、被験者をチルゼパチド 10 mg 週 1 回投与、15 mg 週 1 回投与、又はプラセボ週 1 回投与にウェブ自動応答システム（interactive web-response system：IWRS）を用いて 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為化では国、性別、及びベースライン時に使用している血糖降下薬の種類（体重への潜在的な影響に従って分類）で層別化した（GPHL 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.4 項］治験実施計画書 第 6.3 項参照）。



Abbreviation: QW = once weekly.

図 2.7.6.11-1　試験デザイン（GPHL 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬は、単回使用ペンを用いてチルゼパチド 10 mg、15 mg、又はプラセボを週 1 回皮下投与した。チルゼパチドに割り付けられた被験者の初回投与量は 2.5 mg とした。最初の 4 週間は初回投与量の 2.5 mg で週 1 回投与し、その後割り付けられた用量に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。用量漸増期間は最長 20 週であった。

投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が被験者の上腕部に皮下投与とした。

被験者数

- 計画例数：900 例
- 無作為化例数[b]：912 例
- 治験薬の投与完了例数[b]：797 例
- 試験完了例数[b]：834 例

被験者数設定根拠

被験者数の決定は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する優越性の評価を、それぞれ両側有意水準 0.025 として 2 標本 t 検定により並行して実施することを想定した。統計学的検出力の算出については、共通の標準偏差（standard deviation：SD）が 10%、及び脱落率が 25%として、投与 72 週時点における体重の無作為割付時からの平均変化率（%）が、チルゼパチド 10 mg、15 mg、又は両方でプラセボと比較して 11%以上の差があると仮定した。上記の仮定のもと 900 例を 1:1:1 の比でチルゼパチド 10 mg（300 例）、チルゼパチド 15 mg（300 例）、及びプラセボ（300 例）に無作為割付することにより、プラセボに対するチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の優越性を示す検出力がそれぞれ 90%超となる。

投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、選択した被験者数及び無作為化の比率により、プラセボ群の 25%及びチルゼパチド群の 90%が目標を達成し、脱落率を 25%と仮定して、両側有意水準を 0.025 とし、カイ二乗検定により並行して検討した場合に、プラセボに対するチルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の優越性を示す検出力も 90%を超える。

主な選択除外基準

以下の基準を満たす場合、組み入れ対象とした。

- 18 歳以上
- 自己報告で、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している
- T2D と診断されており、スクリーニング前 3 ヵ月間一定した治療（食事療法／運動療法のみ、又はジペプチジルペプチダーゼ 4［dipeptidyl peptidase 4：DPP-4］阻害薬又はグルカゴン様ペプチド-1［glucagon-like peptide 1：GLP-1］受容体作動薬を除く経口血糖降下薬で治療していてもよい）を受けており、スクリーニング時に HbA1c が 7%以上 10%以下
- BMI が 27 kg/m^2 以上

b　GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 26 例を除く

以下のいずれかの基準に該当した場合、組み入れ対象から除外した。

- 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus：T1D）を有する
- 無作為割付前 3 ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
- 自己報告で、スクリーニング前 3 ヵ月以内に体重が 5 kg を超えて変化している
- 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満と診断されている
- 慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する
- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴又は家族歴を有する
- 過去 2 年以内に重大な活動性又は不安定な大うつ病性障害（major depressive disorder：MDD）、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する
- 自殺企図の既往を有する

すべての選択除外基準は GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団又はデータセット	定義
試験参加被験者	同意取得した全被験者
無作為割付集団	いずれかの投与群に無作為割付された全被験者
Modified intent-to-treat（mITT）集団	無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者。被験者は無作為割付された投与群に従って解析した
安全性解析対象集団	無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者（mITT 集団と同じ）
Efficacy Analysis Set（EAS）	血糖値に関する評価項目：血糖降下薬のレスキュー治療開始後又は治験薬投与中止（最終投与日＋7 日）後のデータを除き、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ 他の評価項目：治験薬投与中止（最終投与日＋7 日）後のデータを除き、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
Full Analysis Set（FAS）	治験薬の投薬遵守状況又は血糖降下薬のレスキュー治療開始にかかわらず、投与期間中に mITT 集団から得られたデータ
Safety Analysis Set（SS）	治験薬の投薬遵守状況又は血糖降下薬のレスキュー治療開始にかかわらず、投与期間中及び安全性に関する後観察期間中に mITT 集団から得られたデータ

血糖降下薬のレスキュー治療の詳細は GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）治験実施計画書 第 6.5.3.1 項参照

＜統計に関する全般的考察＞

ほかに指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 0.05 で実施し、信頼区間（confidence interval：CI）は両側 95%で算出した。統計の要約及び解析においてデータは無作為割付された投与群に従って解析した。

ほかに指定しない限り、有効性及び安全性は、mITT 集団を用いて評価した。有効性解析は EAS を用いて実施し、安全性解析は SS を用いて実施した。ベースライン値は、無作為割付時又はそれ以前に得られた最後の非欠測値と定義した。

連続変数で示される評価項目の要約統計量には、症例数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値を含めた。経時的に評価した連続変数である測定値に関して投与群間の比較をするための解析モデルは、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-model for repeated measures：MMRM）であり、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、層別化因子を固定効果とし、共変量としてベースライン測定値を含めた。被験者内変動の共分散構造は unstructured によりモデル化した。

＜有効性解析＞

主要及び副次目的の有効性評価では、Treatment-regimen Estimand と Efficacy Estimand の 2 つの Estimand について解析した。

Treatment-regimen Estimand

Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投薬遵守状況又は血糖降下薬のレスキュー治療開始に関わらず、無作為割付された被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与 72 週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。

Efficacy Estimand

Efficacy Estimand は、予定された 72 週間の全投与期間を通して無作為割付された投与を継続した被験者での低カロリー食及び身体活動量の増加に加えチルゼパチドを投与したときの、投与 72 週時点のプラセボに対する平均処置効果（血糖値に関する評価項目及び血糖値以外の評価項目）とした。また、血糖値に関する評価項目については、血糖降下薬によるレスキュー治療を実施しなかった被験者での平均処置効果を加えた。

本試験で無作為割付された被験者はいずれも治験薬の投与を 1 回以上受けた。したがって、本試験では無作為割付集団と mITT 集団は同一であった。

各解析で適用した統計モデルは該当する図表の脚注に示した。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）への製造販売承認申請の際には、GPHL 試験のすべての有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目は Treatment-regimen Estimand に基づいて評価した。

日本を含む他の規制当局への申請、公表論文、及びその他の目的では、有効性評価項目は Efficacy Estimand に基づいて評価した。

各 Estimand について有効性の主要目的及び主な副次目的を評価するための第 1 種の過誤の制御の手順を GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Figure GPHL.3.2 に示す。2 つの Estimand は目的が異なるため、Efficacy Estimand 及び Treatment-regimen Estimand に関する解析間の第 1 種の過誤の確率の制御は行わなかった。

各 Estimand の仮説は、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目について第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に制御して検定した。

詳細は、GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）統計解析計画書及び GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Section 3.7.1 に示す。

＜安全性解析＞

有害事象は、電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に記載された用語からMedDRA version 25.1 に従って分類し、基本語（preferred term：PT）及び器官別大分類（system organ class：SOC）を用いて報告した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。

本試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象（AE of special interest：AESI）と定義した。

- 重症低血糖
- 主要心血管イベント（委員会／専門家が判定）。心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞（myocardial infarction：MI）、非致死的脳卒中、心不全による入院などであるが、これに限らない
- 治験薬の投与開始後に発現した上室性不整脈及び心伝導障害
- 肝胆道系疾患。胆石疝痛、胆嚢炎、その他の胆嚢疾患を含む
- 高度の胃腸関連有害事象
- 急性の腎臓関連有害事象
- MDD／自殺行動及び自殺念慮
- 膵炎（委員会／専門家が判定）
- C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍
- アレルギー／過敏症反応（注射部位反応及び抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］の産生を含む）
- 糖尿病網膜症の併発
- 糖尿病性ケトアシドーシスなどの代謝性アシドーシス
- 切断術又は末梢血行再建術

AESI の要約及び発現割合の解析は投与群ごとに示した。AESI の解析の詳細は GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）統計解析計画書に示した。

＜薬物動態＞

PK 検体は投与 8、16 及び 36 週時の治験薬投与後に採取した。また、免疫原性の検体採取日（投与 0、4、12、24、48、72 週時並びに安全性の後観察期間の来院）には、治験薬投与前に PK 検体を採取した。検体採取のスケジュールは GPHL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.4 項）治験実施計画書で詳述した。

2.7.6.11.2　試験成績

被験者集団

GPHL 試験では GCP 違反が認められた実施医療機関でスクリーニングを受けた 33 例（無作為割付された 26 例を含む）（以下、GCP 違反例）が被験者集団から除外された。その結果、計 1481 例がスクリーニングを受け、912 例が無作為割り付けされた。割り付けられた全例が治験薬

の投与を 1 回以上受けた。有効性及び安全性の解析対象は、GCP 違反が認められた実施医療機関で無作為割付された 26 例（プラセボ群 8 例、チルゼパチド 10 mg 群 10 例、チルゼパチド 15 mg 群 8 例）を除いた 912 例とした。以降の臨床成績は、GCP 違反例を除いた結果を示す。

試験及び治験薬投与を完了した被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群ではそれぞれ 94.7%及び 91.1%、15 mg 群では 90.8%及び 86.5%であり、プラセボ群（それぞれ 88.9%及び 84.7%）と比較して高かった（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.2）。

試験中止の理由で最も多かったのは、プラセボ群及びチルゼパチド 10 mg 群では同意撤回（それぞれ 16 例［5.2%］及び 7 例［2.3%］）であり、チルゼパチド 15 mg 群では追跡不能（10 例［3.3%］）であった。治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、プラセボ群では同意撤回（21 例［6.8%］）であり、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では有害事象（それぞれ 10 例［3.3%］及び 22 例［7.3%］）であった。COVID-19 関連の有害事象又は混乱のために、試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Appendix COVID-19 pandemic impact summary）。

人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で類似していた（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.3）。被験者全体の年齢の平均値は 54.3 歳、BMI の平均値は 36.24 kg/m^2、体重の平均値は 101.12 kg であり、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 84.0%、女性は 51.6%であった。T2D の罹病期間の平均値は 8.58 年であり、ベースラインでの HbA1c の平均値は 8.02%であった。

ベースライン（Visit 3）で最も多く使用されていた血糖降下薬はメトホルミン（全体で 89.9%）であり、スルホニル尿素薬を使用している被験者は全体で 27.2%であった。血糖降下薬の内訳を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　ベースラインの経口血糖降下薬の内訳（mITT 集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Attribute	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Participants without AHM, n (%)	21 (6.8)	13 (4.3)	18 (5.9)
Participants with 1 AHM, n (%)	156 (50.8)	173 (57.3)	169 (55.8)
Participants with 2 AHM, n (%)	105 (34.2)	97 (32.1)	94 (31.0)
Participants with ≥3 AHM, n (%)	25 (8.1)	19 (6.3)	22 (7.3)
Metformin[a], n (%)	269 (87.6)	277 (91.7)	274 (90.4)
SU[a], n (%)	94 (30.6)	76 (25.2)	78 (25.7)
SGLT-2i[a], n (%)	64 (20.8)	59 (19.5)	59 (19.5)
TZD[a], n (%)	11 (3.6)	11 (3.6)	10 (3.3)
Other[a], n (%)	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)

Abbreviations: AHM = antihyperglycemic medication; n = number of participants in the specified category; N = number of participants who were randomly assigned and received ≥1 dose of the study drug; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones; TZP = tirzepatide.

a　Indicates that rows are not mutually exclusive.

Note 1: Baseline refers to Visit 3 or Randomization Visit.

Note 2: The category “Other” includes voglibose, acarbose, insulin human (1 inadvertently enrolled participant), and repaglinide.

＜治験薬の曝露状況＞

試験期間中の治験薬の平均曝露期間は、プラセボ群で 64.87 週間、チルゼパチド 10 mg 群で 67.95 週間、チルゼパチド 15 mg 群で 66.43 週間であり、投与群間で同様であった。

有効性の結果

＜多重性検討の結果＞

投与 72 週時の Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand の両者について、グラフィカル・アプローチによる多重検定を行った結果を以下に示す（詳細は GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Figure GPHL.8.10 を参照）。

- 主要目的である以下の項目は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 群がプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 体重の無作為割付時からの平均変化率
  - 無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
- 主な副次目的である以下の項目は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg 群がプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 以下の項目を達成した被験者の割合
    - 10%以上の体重減少
    - 15%以上の体重減少
    - 20%以上の体重減少
  - HbA1c の平均変化量
  - 以下の項目を達成した被験者の割合
    - HbA1c が 7%未満
    - HbA1c が 6.5%以下
    - HbA1c が 5.7%未満
  - 空腹時血糖値の平均変化量
  - 腹囲の平均変化量
- 主な副次目的である以下の項目は、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群でプラセボ群に対して優越性を示した。
  - 以下の項目の空腹時の平均変化率
    - トリグリセリド
    - HDL コレステロール
    - non- HDL コレステロール
  - 収縮期血圧の平均変化量

＜主要評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、以下の主要目的に関する評価項目は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.11-2、表 2.7.6.11-3、図 2.7.6.11-2、及び図 2.7.6.11-3）。

- 投与 72 週時点の体重の無作為割付時からの平均変化率（%）

- 投与 72 週時点の無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 2.7.6.11-2　投与 72 週時点の体重のベースラインからの変化量
（mITT 集団［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Parameters	Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Treatment-regimen estimand[a]			
Baseline (kg)	101.98	101.52	99.86
Mean percent change from baseline at 72 weeks (%)	-3.19†††	-13.00†††	-14.88†††
Mean percent change difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	N/A	-9.81*** (-11.36, -8.27)	-11.69*** (-13.17, -10.21)
Efficacy estimand[b]			
Baseline (kg)	102.1	101.7	99.8
Mean percent change from baseline at 72 weeks (%)	-3.3†††	-13.6†††	-15.7†††
Mean percent change difference from placebo at 72 weeks (%) (95% CI)	N/A	-10.3*** (-11.7, -8.9)	-12.4*** (-13.8, -11.1)

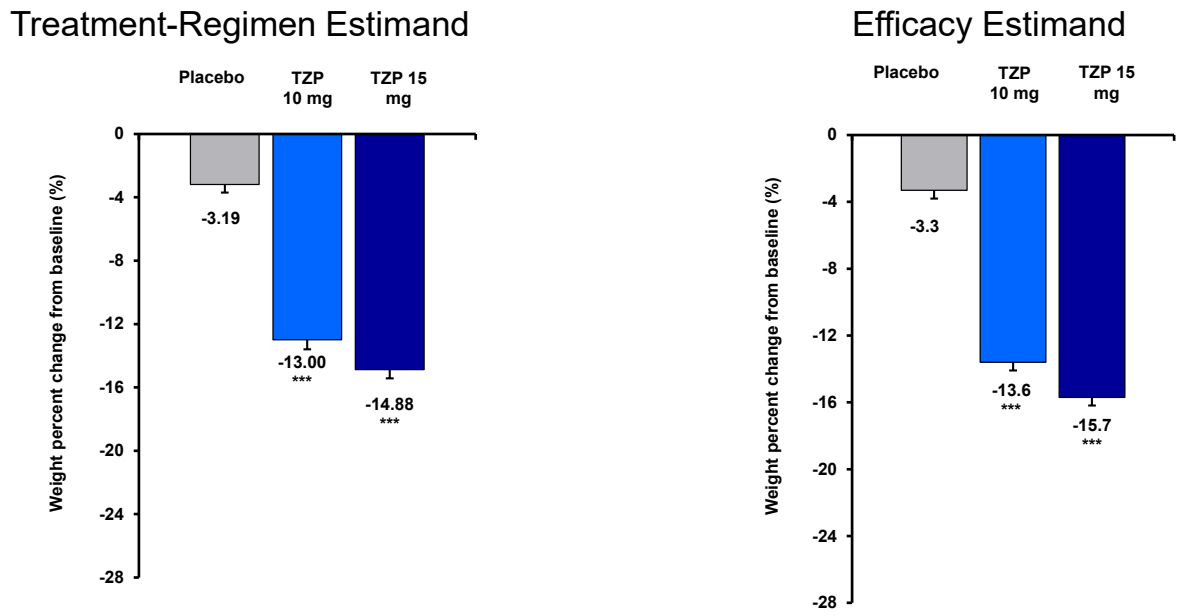
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received 1 dose of study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

Note: Shown are the least-squares means.

a　ANCOVA with hybrid imputations for missing body weight at 72 weeks. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.

b　MMRM analysis.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority; †††p-value <0.001 versus baseline.



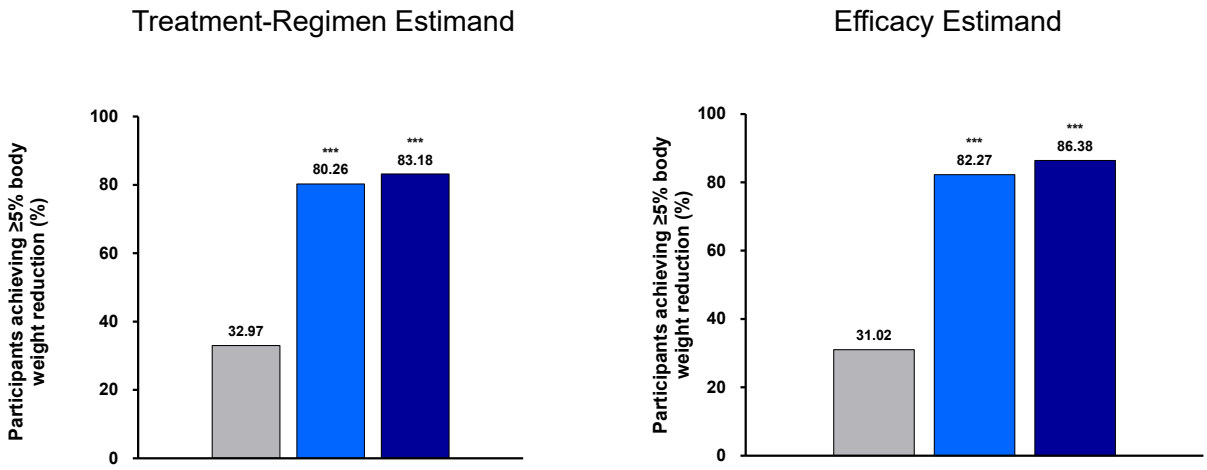
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: ANCOVA analysis for the treatment-regimen estimand; MMRM analysis for the efficacy estimand.
Note 2: Least-squares means are shown.
***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.11-2　投与 72 週時点の体重のベースラインからの変化率
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHL 試験）

表 2.7.6.11-3　投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団）
（GPHL 試験、FAS［GCP 違反例を除く］及び EAS［GCP 違反例を除く］）

	Placebo (N=307)	**TZP 10 mg (N=302)**	**TZP 15 mg (N=303)**
Treatment-regimen estimand[a]	32.97	80.26***	83.18***
Efficacy estimand[b]	31.02	82.27***	86.38***

Abbreviations: MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of participants who were randomly assigned and received 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.
a　Logistic regression with hybrid imputation analysis for treatment-regimen estimand.
b　Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for efficacy estimand.
*** p-Value <0.001 versus placebo for superiority.



Abbreviations: CSR = clinical study report; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: Logistic regression with hybrid imputation analysis for the treatment-regimen estimand; logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for the efficacy estimand. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.
***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.11-3　無作為割付から投与 72 週時点で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHL 試験）

＜主な副次的評価項目＞

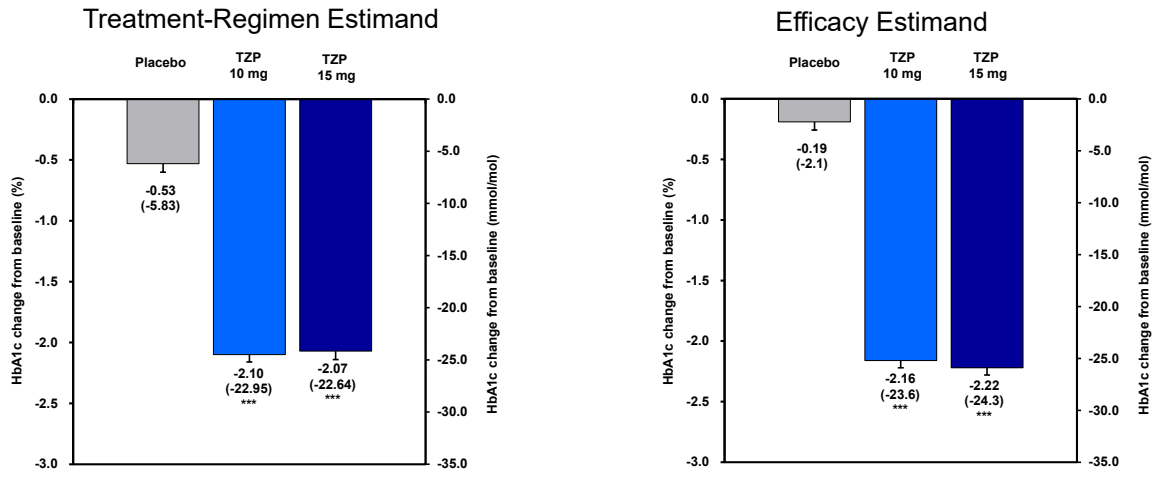
Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、チルゼパチド群はすべての主な副次的評価項目で、プラセボ群に対して優越性を示した。本文中では、Efficacy Estimand での数値を記載する。

10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

投与 72 週時点で、チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた被験者の 64.55%、42.14%、23.41%、15 mg 群に割り付けられた被験者の 70.10%、52.49%、34.22%、プラセボ群に割り付けられた被験者の 8.91%、2.64%、0.99%が、それぞれ 10%、15%、20%以上の体重減少を達成した。

HbA1c の変化量

HbA1c のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ-1.97%（-21.5 mmol/mol）及び-2.03%（-22.2 mmol/mol）であり、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はいずれもプラセボ群に対して優越性を示した（図 2.7.6.11-4）。

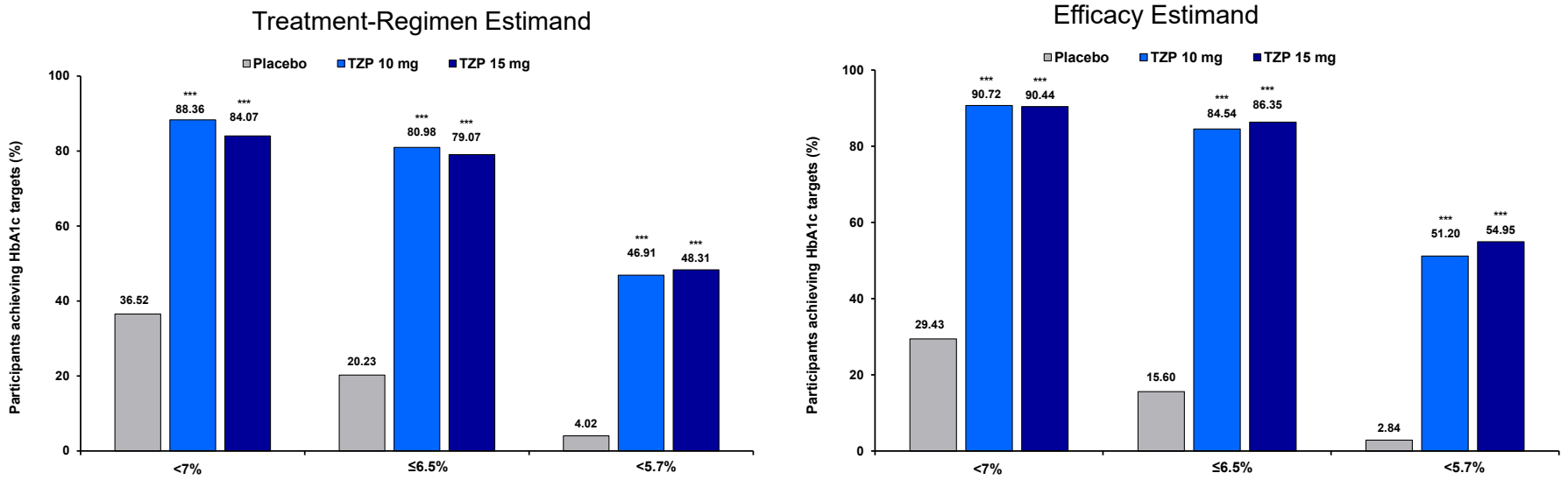


Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: ANCOVA analysis for the treatment-regimen estimand; MMRM analysis for the efficacy estimand.
Note 2: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note 3: Values in parentheses are in mmol/mol.
***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.11-4　ベースラインから投与 72 週時点の HbA1c 変化量
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHL 試験）

HbA1c が 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合

投与 72 週時点で、チルゼパチド 10 mg 群に割り付けられた被験者の 90.72%、84.54%、51.20%、15 mg 群に割り付けられた被験者の 90.44%、86.35%、54.95%、プラセボ群に割り付けられた被験者の 29.43%、15.60%、2.84%が、それぞれ HbA1c 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した（図 2.7.6.11-5）。



Abbreviations: CSR = clinical study report; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.

Note 1: Shown are the least-square means.

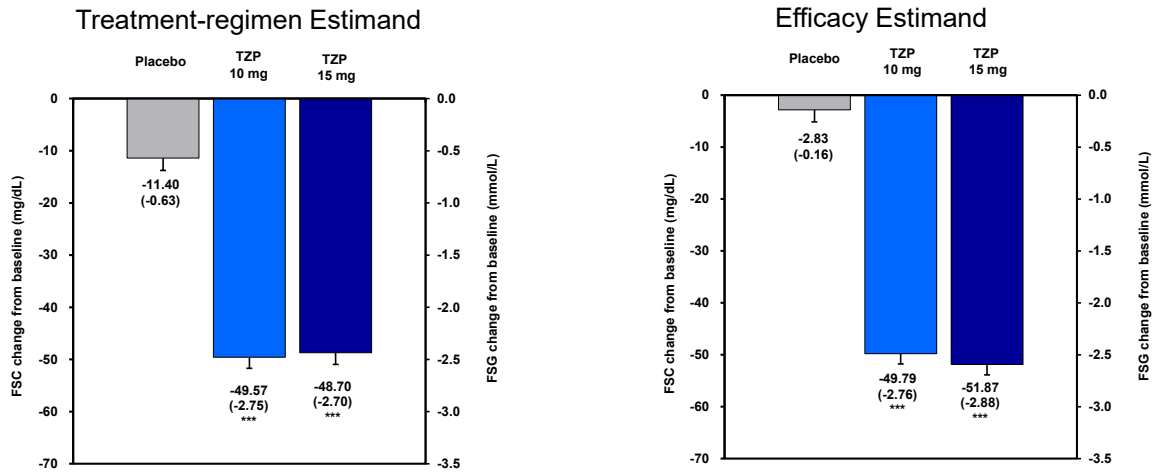
Note 2: Logistic regression with hybrid imputation analysis for the treatment-regimen estimand; logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for the efficacy estimand. CSR Section 3.7.1 defines hybrid imputation.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.11-5　HbA1c が 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した被験者の割合
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

<u>空腹時血糖値の変化量</u>

空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時点の平均変化量のプラセボ群との差は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ-46.95 mg/dL 及び-49.04 mg/dL であり、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はいずれもプラセボ群に対して優越性を示した（図 2.7.6.11-6）。



Abbreviations: FSG = fasting serum glucose; MMRM = mixed model for repeated measures; TZP = tirzepatide.
Note 1: ANCOVA analysis for the treatment-regimen estimand; MMRM analysis for the efficacy estimand.
Note 2: Shown are the least-squares means ± standard errors.
Note 3: Values in mmol/L are presented in parenthesis.
***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

図 2.7.6.11-6　空腹時血糖値のベースラインから投与 72 週時点の平均変化量
（mITT 集団、［左図］FAS［GCP 違反例を除く］、［右図］EAS［GCP 違反例を除く］）
（GPHL 試験）

<u>腹囲のベースラインからの変化量</u>

腹囲のベースラインから投与 72 週時点の平均変化量のプラセボ群との差は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ-7.8 cm 及び-10.4 cm であり、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群はいずれもプラセボ群に対して優越性を示した。

<u>脂質パラメータ及び収縮期血圧の変化量</u>

以下の項目について、チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg の用量併合群はプラセボ群に対して優越性を示した。

- 以下の脂質パラメータの平均変化率
  - トリグリセリド（-24.2%）
  - non-HDL コレステロール（-8.71%）
  - HDL コレステロール（6.95%）
- 収縮期血圧の平均変化量（-6.2 mmHg）

安全性の結果

TEAE の発現割合はチルゼパチド 10 mg 群、15 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 76.8%、71.3%、及び 75.6%であり、3 つの投与群で類似していた。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4　有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

	Placebo (N=307)		TZP 10mg (N=302)		TZP 15mg (N=303)		p-values	
							Pairwise*d	
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Placebo vs TZP 10mg	Placebo vs TZP 15mg
Deaths*b	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0.246	-
Serious Adverse Events	23	(7.5)	17	(5.6)	26	(8.6)	0.414	0.657
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	5	(1.6)	3	(1.0)	5	(1.7)	0.725	>.999
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	12	(3.9)	12	(4.0)	22	(7.3)	>.999	0.079
Treatment-emergent Adverse Events	232	(75.6)	232	(76.8)	216	(71.3)	0.775	0.235
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	83	(27.0)	147	(48.7)	143	(47.2)	<.001	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; ; TZP = tirzepatide; - = not calculable

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

*d - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

＜死亡及びその他重篤な有害事象＞

チルゼパチド 10 mg 群で 2 例の死亡（フューム吸引性呼吸障害、心肺停止）が報告された。チルゼパチド 15 mg 群及びプラセボ群では、死亡した被験者はいなかった。いずれの死亡も治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。

これらの死亡例の詳細を GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Listing GPHL.8.1、及び Patient Narratives に示す。

本試験中に重篤な有害事象は 66 例で報告され、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 23 例（7.5%）
- チルゼパチド 10 mg 群 17 例（5.6%）
- チルゼパチド 15 mg 群 26 例（8.6%）

重篤な有害事象の発現割合は、各チルゼパチド群及びプラセボ群で類似していた。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.11-3 に示す。重篤な有害事象の詳細を GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.103 及び Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合は、プラセボ群 3.9%、チルゼパチド群 10 mg 群 4.0%、及び 15 mg 群 7.3%であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多く認められた事象は胃腸障害（SOC）であった。胃腸障害（SOC）関連の有害事象で治験薬の投与中止に至った被験者は、各チルゼパチド群がプラセボ群より多かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Table GPHL.8.161 及び Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を抽出し、表 2.7.6.11-5 に降順で示した。

最も多く認められた TEAE は胃腸障害関連であった。発現割合が 5%以上の胃腸障害関連の TEAE はいずれも、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。大部分の胃腸障害関連の TEAE は、一過性で、重症度が軽度又は中等度であり、用量漸増期間中に初回の発現が認められた。

下痢及び悪心に次いで 3 番目に多く認められた TEAE は COVID-19 であり、胃腸障害以外で最も多く認められた TEAE であった。COVID-19 の発現割合はすべての投与群間で同様であった。なお、プラセボ群では COVID-19 に次いで高血糖の発現割合が高かった。

本試験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を、付録表 2.7.6.11-1（全体集団）及び付録表 2.7.6.11-2（日本人集団）に示す。

表 2.7.6.11-5　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象の概要（mITT 集団、SS［GCP 違反例を除く］）（GPHL 試験）

Preferred term		Placebo (N=307)	TZP 10 mg (N=302)	TZP 15 mg (N=303)
Patient with 1≥ TEAE		232 (75.6)	232 (76.8)	216 (71.3)
下痢	Diarrhoea	27 (8.8)	59 (19.5)	65 (21.5)
悪心	Nausea	20 (6.5)	60 (19.9)	65 (21.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	52 (16.9)	52 (17.2)	33 (10.9)
嘔吐	Vomiting	10 (3.3)	32 (10.6)	39 (12.9)
食欲減退	Decreased appetite	7 (2.3)	29 (9.6)	30 (9.9)
便秘	Constipation	12 (3.9)	24 (7.9)	27 (8.9)
高血糖	Hyperglycaemia	44 (14.3)	6 (2.0)	4 (1.3)
消化不良	Dyspepsia	9 (2.9)	22 (7.3)	22 (7.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	21 (6.8)	10 (3.3)	12 (4.0)
腹痛	Abdominal pain	7 (2.3)	12 (4.0)	22 (7.3)
おくび	Eructation	2 (0.7)	19 (6.3)	13 (4.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	17 (5.5)	8 (2.6)	9 (3.0)
浮動性めまい	Dizziness	5 (1.6)	17 (5.6)	8 (2.6)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

＜臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性項目＞

低血糖

重症低血糖はいずれの投与群でも報告されなかった。

全体で 30 例（3.3%）の被験者で、ベースラインから安全性に関する後観察期間に血糖値が 1 回以上 54 mg/dL 未満（3.0 mmol/L 未満）に低下した（新たな血糖降下薬の投与開始後に認められた低血糖時を除く）。内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群：4 例（1.30%）
- チルゼパチド 10 mg 群：11 例（3.64%）
- チルゼパチド 15 mg 群：15 例（4.95%）

血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かったが、発現率は各チルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。

血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合及び発現率は、いずれの投与群でもベースラインでスルホニル尿素薬を使用していた被験者で高かった。

重症持続性高血糖

試験期間中に持続性高血糖のためにレスキュー治療を必要とした被験者は、全体で 115 例（12.6%）であった。レスキュー治療を必要とした被験者の割合は、チルゼパチド 10 mg 群（2.6%）及び 15 mg 群（2.6%）と比較してプラセボ群（32.2%）で高かった。

糖尿病網膜症の合併症

糖尿病網膜症の合併症の可能性がある TEAE は、MedDRA 検索式を用いて特定した。本試験中に全体で 9 例（1.0%）が糖尿病網膜症の合併症の可能性のある TEAE を発現した。内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群：2 例（0.7%）
- チルゼパチド群：7 例（1.2%）

重篤な糖尿病網膜症の合併症の可能性のある TEAE は認められなかった。高度の糖尿病網膜症は 2 例（プラセボ群及びチルゼパチド 10 mg 群、各 1 例）で報告された。

臨床的に網膜症の悪化が疑われる有害事象が認められた場合は、散瞳眼底検査を実施した。試験期間中に糖尿病網膜症の合併症の悪化が認められた被験者は 7 例（プラセボ群 2 例及びチルゼパチド群 5 例）であった。

胃腸関連有害事象

胃腸関連の TEAE はプラセボ群と比較してチルゼパチド群で発現割合が高かった（チルゼパチド 10 mg 群：137 例［45.4%］、チルゼパチド 15 mg 群：145 例［47.9%］、プラセボ群：87 例［28.3%］）。高度又は重篤な胃腸関連の TEAE は 19 例（2.1%）に認められ、このうち 9 例（チルゼパチド 10 mg 群：1 例［0.3%］、チルゼパチド 15 mg 群：5 例［1.7%］、プラセボ群：3 例［1.0%］）で 10 件の重篤な胃腸関連の TEAE が認められた。治験薬投与中止に至った有害事象が認められた 46 例（5.0%）のうち 18 例（2.0%）は SOC「胃腸障害」であった（チルゼパチド 10 mg 群：3 例［1.0%］、チルゼパチド 15 mg 群：13 例［4.3%］、プラセボ群：2 例［0.7%］）。

悪心、嘔吐、下痢の初回発現時期は大部分が用量漸増期であった。チルゼパチド群はプラセボ群と比較して早期の発現が認められた。全体的に、チルゼパチド群でプラセボ群と比較して悪心、嘔吐、及び下痢の累積発現割合が高かった。

肝胆道系障害

肝胆道系障害の TEAE を発現した被験者は 16 例（1.8%）であり、発現割合は投与群間で同様であった（チルゼパチド 10 mg 群：5 例［1.7%］、チルゼパチド 15 mg 群：5 例［1.7%］、プラセボ群：6 例［2.0%］）。

高度の肝胆道系障害の TEAE はチルゼパチド 10 mg 群の 2 例（0.7%）に認められた。重篤な肝胆道系障害の TEAE は認められなかった。

胆嚢障害の TEAE は 20 例（2.2%）に認められた（チルゼパチド 10 mg 群：4 例［1.3%］、チルゼパチド 15 mg 群：8 例［2.6%］、プラセボ群：8 例［2.6%］）。高度又は重篤な胆嚢障害が認められた被験者は 9 例（1.0%）であった（チルゼパチド 10 mg 群：2 例［0.7%］、チルゼパチド 15 mg 群：4 例［1.3%］、プラセボ群：3 例［1.0%］）。

ベースライン後の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）、及びアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）の平均値では、投与 72 週時点でいずれの投与群でも低下が認められた。チルゼパチド群のベースラインからの平均減少率はプラセボ群と比較して大きかった（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.115）。

ベースライン後の血清総ビリルビンの平均値では、投与 72 週時点でチルゼパチド群に軽微な増加が認められた。チルゼパチド 15 mg 群のベースラインからの平均増加率はプラセボ群と比較して大きかったが、臨床的に重要ではないと考えられた（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.115）。

ベースライン後の血清直接ビリルビンの平均値では、投与 72 週時点でチルゼパチド 15 mg 群に軽微な増加が認められた。ベースラインからの平均変化率では、チルゼパチド 15 mg 群はプラセボ群と比較して有意な増加が認められたが、増加量は少なく臨床的に重要ではないと考えられた（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Table GPHL.8.115）。

ALT 値のベースライン後の最大値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は全体で 2 例（0.2%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 1 例（0.33%）
- チルゼパチド 10 mg 群 1 例（0.33%）
- チルゼパチド 15 mg 群 0 例

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者

ALT 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者はプラセボ群の 1 例（0.1%）であった。当該被験者で重篤な有害事象は報告されなかった。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では該当する被験者はいなかった。

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者は全体で 2 例（0.2%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 1 例（0.33%）
- チルゼパチド 10 mg 群 0 例
- チルゼパチド 15 mg 群 1 例（0.33%）

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者

AST 値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍以上であった被験者はチルゼパチド 10 mg 群の 1 例（0.1%）であった。チルゼパチド 15 mg 群及びプラセボ群では該当する被験者はいなかった。

治験薬投与開始後に認められた肝毒性

薬剤性肝障害に関する Hy’s Law に該当する血清アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン値の変動が認められた被験者はいなかった。

膵外分泌の安全性

全体で 6 例（0.7%）6 件が臨床事象判定委員会の判定対象となり、3 例 3 件が膵炎と確定された（プラセボ群 1 例［閉塞性膵炎］、チルゼパチド 15 mg 群 2 例［いずれも急性膵炎］）。膵炎と判定された有害事象はいずれも急性であり、重症度は軽度であった。

投与 72 週時点の各チルゼパチド群の血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値の平均値はいずれも基準値付近であった。

安全性に関する後観察期間の各チルゼパチド群の血清 p-アミラーゼ値及び血清リパーゼ値は、投与 72 週時点より低下したが、ベースライン及びプラセボ群と比較して高かった。例外として、安全性に関する後観察期間のチルゼパチド 10 mg 群の血清リパーゼ値のベースラインからの変化量は、プラセボ群と差が認められなかった。

p-アミラーゼ値

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は全体で 7 例（0.8%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 2 例（0.65%）
- チルゼパチド 10 mg 群 5 例（1.66%）
- チルゼパチド 15 mg 群 0 例

これらの被験者のうち、2 例が臨床事象判定委員会による膵炎の判定対象となったが、報告された膵酵素増加と急性膵炎はいずれも膵炎とは確定されなかった。

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者

p-アミラーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者はいなかった。

リパーゼ値

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 5 倍超 10 倍以下であった被験者は全体で 5 例（0.5%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群 3 例（0.98%）
- チルゼパチド 10 mg 群 1 例（0.33%）
- チルゼパチド 15 mg 群 1 例（0.33%）

これら 5 例中 2 例が、臨床事象判定委員会による膵炎の判定対象となった。治験担当医師が膵酵素増加と報告した 1 例（チルゼパチド 10 mg 群）と急性膵炎と報告した 1 例（プラセボ群）はいずれも膵炎とは確定されなかった。

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者

リパーゼ値のベースライン後の最大値が ULN の 10 倍超であった被験者はいなかった。

主要心血管イベント

治験薬投与後に認められた 13 例（1.4%）の TEAE が臨床事象判定委員会の判定対象となり、11 例が主要心血管イベントと確定された（チルゼパチド 10 mg 群：4 例［1.3%］、チルゼパチド 15 mg 群：3 例［1.0%］、プラセボ群：4 例［1.3%］）。

治験担当医師報告と委員会判定のいずれも主要心血管イベントの発現割合に投与群間の差は認められなかった。

不整脈及び心伝導障害

試験期間中に不整脈及び心伝導障害関連の TEAE が認められた被験者は 46 例（5.0%）であった（チルゼパチド 10 mg 群：18 例［6.0%］、チルゼパチド 15 mg 群：12 例［4.0%］、プラセボ群：16 例［5.2%］）。頻脈を除き事象ごとの発現割合に投与群間の差は認められなかった。頻脈の発現割合は各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して高かったが、その発現割合はいずれの投与群でも低かった。

全体で 6 例（0.7%）に 1 件以上の高度又は重篤な不整脈又は心伝導障害が認められた。このうちチルゼパチド群の 4 例で 1 件以上の重篤な事象が認められた。

- チルゼパチド 10 mg 群：3 例（心肺停止、心房粗動及び心房細動、心室性期外収縮、各 1 例）
- チルゼパチド 15 mg 群：1 例（心室性不整脈）

バイタルサイン

脈拍数

チルゼパチド群では、用量漸増期間中にピークを持つ一過性のベースラインからの平均脈拍数の増加が認められ、投与 72 週時点ではベースラインと同程度まで低下した。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群の投与 72 週時点のベースラインからの変化量はいずれも 1 bpm 未満であった。安全性に関する後観察期間の脈拍はいずれのチルゼパチド群でもベースラインを下回った。プラセボ群の平均脈拍数の変化量はごく軽微であった。

収縮期血圧

いずれのチルゼパチド群でもベースラインから投与 72 週時点の平均収縮期血圧の低下が認められ（チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ-6.1 及び-7.5 mmHg）、プラセボ群（-1.1 mmHg）との間に統計学的な有意差が認められた。

安全性に関する後観察期間の収縮期血圧は、投与 72 週時点の低下より軽微であったが、いずれのチルゼパチド群でもベースラインより低値（それぞれ-3.2 及び-4.2 mmHg）であった。プラセボ群でもベースラインより低値であった。

拡張期血圧

いずれのチルゼパチド群でもベースラインから投与 72 週時点の平均拡張期血圧の低下が認められ（チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ-2.3 及び-3.0 mmHg）、プラセボ群（-0.4 mmHg）との間に統計学的な有意差が認められた。

安全性に関する後観察期間の拡張期血圧は、いずれのチルゼパチド群でもベースラインより低値（それぞれ-2.0 及び-3.0 mmHg）であり、チルゼパチド 15 mg 群はプラセボ群（-0.9 mmHg）との間に統計学的な有意差が認められた。

MDD、自殺念慮又は自殺行為

MDD、自殺念慮、又は自殺行為関連の TEAE を 1 件以上発現した被験者は全体で 9 例（1.0%）であり、チルゼパチド群とプラセボ群で差が認められなかった（チルゼパチド 10 mg 群：3 例［1.0%］、チルゼパチド 15 mg 群：2 例［0.7%］、プラセボ群：4 例［1.3%］）。

プラセボ群の 1 例（0.3%）に 1 件（うつ病）の高度の MDD、自殺念慮又は自殺行為関連の TEAE が認められた。当該事象は非重篤であった。

治験薬投与期間中にコロンビア自殺評価スケールの質問に 1 回以上“はい”と回答した被験者は 3 例（0.3%）であった（各投与群でそれぞれ 1 例）。“はい”と回答した被験者は、いずれも自殺念慮の複合要素すなわちカテゴリー1～5 で“はい”と回答しており、自殺行動の複合要素すなわちカテゴリー6～10 で“はい”と回答した被験者はいなかった。1 回以上“はい”と回答した 3 例で MDD、自殺念慮、又は自殺行為関連の TEAE を発現した被験者はいなかった。

ベースラインから投与 72 週時点までのうつ病の増加について、Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）を用いて評価した。PHQ-9 を用いた評価で下記に該当するシフトが認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった。

- うつ病が、なし又は軽度から、中等度、やや高度、高度へのシフト
- うつ病が、軽度又は中等度から、やや高度又は高度へのシフト

腎機能関連の安全性

腎機能障害に関する TEAE が認められた被験者は全体で 8 例（0.9%）であった（チルゼパチド 10 mg 群：4 例［1.3%］、チルゼパチド 15 mg 群：1 例［0.3%］、プラセボ群：3 例［1.0%］）。

高度又は重篤な腎機能障害に関する TEAE が認められた被験者は 4 例（0.4%）であった（チルゼパチド 10 mg 群：3 例［1.0%］、プラセボ群：1 例［0.3%］）。高度又は重篤な腎機能障害はすべて急性腎障害であり、いずれも重篤な有害事象と判定された。

推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR、CKD-EPI calculation）のベースラインから投与 72 週時点の平均変化量は、すべての投与群でわずかに低下したが、投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった。安全性に関する後観察期間には eGFR の平均値はベースラインに向けて回復する傾向が認められ、ベースラインからの平均変化量には投与群間で差がなかった。

糸球体濾過率減少がプラセボ群の 1 例で認められたが、チルゼパチド群ではいなかった。

投与 72 週時点のベースラインからの尿中アルブミン／クレアチニン比（urine albumin:creatinine ratio：UACR）の変化率は、各チルゼパチド群でプラセボ群と比較して大きな

減少が認められた。チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、安全性に関する後観察期間でも UACR のベースラインからの減少は持続した。

ベースライン後の最低 eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者は全体で 9 例（1.0%）であった。9 例はいずれもベースライン時の eGFR 値は 30 mL/min/1.73 m^2 以上であり、治験薬投与後に 30 mL/min/1.73 m^2 未満のカテゴリーにシフトした。

- プラセボ群：2 例（0.65%）
- チルゼパチド 10 mg 群：4 例（1.32%）
- チルゼパチド 15 mg 群：3 例（0.99%）

このうちチルゼパチド 10 mg 群の 1 例は、重篤な有害事象として急性腎障害が報告された。

脱水

脱水の TEAE が認められた被験者は全体で 5 例（0.5%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群：0 例
- チルゼパチド群 10 mg 群：1 例（0.3%）
- チルゼパチド群 15 mg 群：4 例（1.3%）

チルゼパチド 10 mg 群の 2 例（0.7%）で血液量減少症の TEAE が認められた。

重篤な脱水は 2 例（チルゼパチド 10 mg 群、15 mg 群、各 1 例）で認められた。

悪性腫瘍

悪性腫瘍の TEAE が認められた被験者は全体で 11 例（1.2%）であった（チルゼパチド 10 mg 群：1 例［0.3%］、チルゼパチド 15 mg 群：3 例［1.0%］、プラセボ群：7 例［2.3%］）。

重篤な悪性腫瘍は 8 例（チルゼパチド 10 mg 群：0 例、チルゼパチド 15 mg 群：3 例［1.0%］、プラセボ群：5 例［1.6%］）で認められた。チルゼパチド群とプラセボ群との間に差はなかった。

甲状腺関連の安全性

甲状腺腫瘍又は甲状腺 C 細胞過形成は認められなかった。

チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群では、ベースラインから投与 72 週時点のカルシトニン値の変化率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。プラセボ群ではカルシトニン値の変化率は極めて軽微であった。

安全性に関する後観察期間には、いずれのチルゼパチド群でもカルシトニンの平均値はベースラインレベルに回復し、ベースラインからの変化量はチルゼパチド群とプラセボ群で同程度であった。

全体として、チルゼパチド群の被験者でのカルシトニン値の増加に臨床的な意義はないと考えられた。

ベースライン後のカルシトニンの最大値が 50 ng/L 超 100 ng/L 以下にシフトした被験者は全体で 2 例（0.2%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群：1 例

- チルゼパチド 10 mg 群：0 例
- チルゼパチド 15 mg 群：1 例

ベースライン後のカルシトニンの最大値が 100 ng/L 超にシフトした被験者はいなかった。

血中カルシトニン増加の TEAE が認められた被験者は全体で 15 例（1.6%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群： 5 例（1.6%）
- チルゼパチド 10 mg 群：7 例（2.3%）
- チルゼパチド 15 mg 群：3 例（1.0%）

チルゼパチド 10 mg 群の 2 例は血中カルシトニン増加のために治験薬の投与中止に至った。これら 2 例での治験薬投与開始後のカルシトニンの最大値は、いずれも 35 ng/L を超えなかった。

注射部位反応関連事象

MedDRA 検索式で定義した注射部位反応関連事象の TEAE が認められた被験者は、チルゼパチド群で 33 例（5.5%）、プラセボ群で 3 例（1.0%）であった。チルゼパチド群で最も発現例数の多い注射部位反応関連事象（PT）は、注射部位反応（16 例）であった。

MedDRA 検索式で定義した注射部位反応関連事象で高度又は重篤な事象は認められなかった。チルゼパチド 10 mg 群の 1 例で認められた注射部位反応の程度は中等度であったが、他の注射部位反応はいずれも軽度であった。注射部位反応のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

注射部位反応の詳細は、専用電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）を用いて収集した。eCRF に基づく注射部位反応関連事象の発現時期では、被験者ごとに最も早い時期に認められた注射部位反応の発現時期の頻度は、治験薬投与後 30 分以内が最も高かった。被験者ごとに最も遅い時期に認められた注射部位反応の発現時期の頻度は、治験薬投与後 24 時間超 14 日が最も高かった。

過敏症反応

治験薬投与後 24 時間以内に 1 回以上の即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者は全体で 9 例（1.0%）であり、内訳は下記のとおりであった。即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者数は投与群間で類似していた。

- プラセボ群：2 例（0.7%）
- チルゼパチド群 10 mg 群：4 例（1.3%）
- チルゼパチド群 15 mg 群：3 例（1.0%）

重篤又は高度の即時型過敏症反応は認められなかった。

治験薬投与後 24 時間以降に 1 回以上の非即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者は全体で 24 例（2.6%）であり、内訳は下記のとおりであった。非即時型過敏症反応の可能性のある TEAE が認められた被験者数は投与群間で類似していた。

- プラセボ群：11 例（3.6%）
- チルゼパチド群 10 mg 群：6 例（2.0%）
- チルゼパチド群 15 mg 群：7 例（2.3%）

重篤又は高度の非即時型過敏症反応は認められなかった。

代謝性アシドーシス

本試験中に代謝性アシドーシスの TEAE は認められなかった。

切断及び末梢血行再建

本試験中に MedDRA 検索式で定義した切断及び末梢血行再建について、有害事象データベースを検索したが、当該 TEAE を発現した被験者は認められなかった。

Lilly Safety System（LSS）の検索では、case narrative 中の記載から切断又は末梢血行再建が認められた被験者が 7 例特定され、内訳は以下のとおりであった。切断又は末梢血行再建が認められた被験者数は投与群間で類似していた。

- プラセボ群：3 例
- チルゼパチド群 10 mg 群：2 例
- チルゼパチド群 15 mg 群：2 例

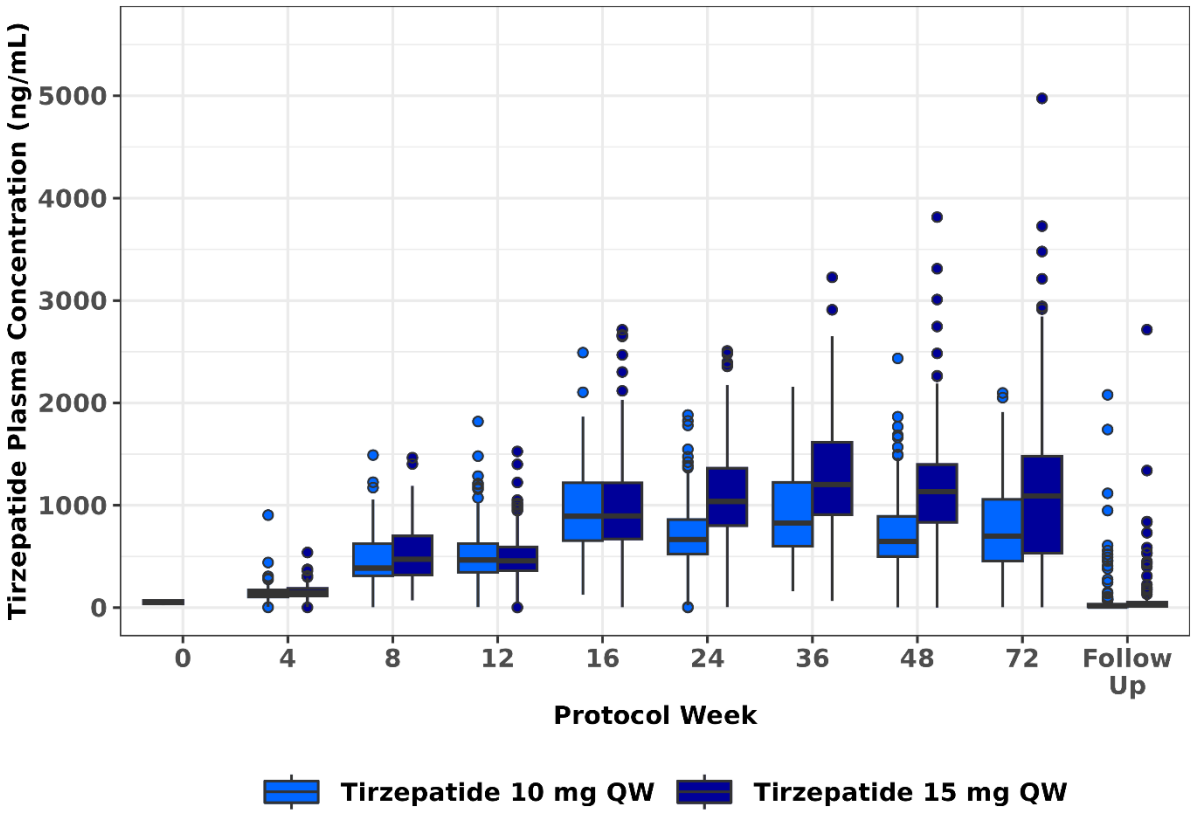
薬物動態、薬力学、及び免疫原性の結果

＜薬物動態＞

施設番号 [redacted] で登録され、チルゼパチドを投与された 18 例から得られた 103 検体を除外し、チルゼパチド投与被験者の 599 例から得られた 3590 検体の血漿中チルゼパチド濃度を評価した。このうち、3191 検体は投与期間中（投与 0 週時～72 週時）の来院時に採取し、344 検体は後観察期間（試験期間終了 4 週間後）に採取した。

いずれの投与群でも、血漿中チルゼパチド濃度は用量漸増に伴い上昇し、維持用量での定常状態に達するまで一貫して上昇した（図 2.7.6.11-7）。

維持用量に到達後、定常状態に達した投与 24 週時以降では、血漿中チルゼパチド濃度の中央値は、チルゼパチド 10 mg 群及び 15 mg 群で用量増加に伴い増加した。



Abbreviation: QW = once weekly.
Note: The middle line in each boxplot represents the median; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles. The whiskers extend to ±1.5× interquartile range. Solid circles denote individual tirzepatide plasma concentration.

図 2.7.6.11-7　血漿中チルゼパチド濃度（GCP 違反例を除く）（GPHL 試験）

視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Figure GPHL.8.38）。

＜薬力学＞

チルゼパチドは、10～15 mg 週 1 回投与で得られた曝露量の範囲内で、体重に関して明らかな曝露量 - 反応関係が示された（GPHL 試験治験総括報告書補遺［第 5.3.5.1.4 項］Figure GPHL.8.39）。

＜免疫原性＞

チルゼパチドの投与を受け、投与開始後に発現したチルゼパチドに対する抗薬物抗体（treatment-emergent ADA：TE-ADA）の評価が可能であった被験者は 591 例であった。

- TE-ADA が陽性であった被験者は 354 例（59.9%）であった。
- ベースライン時に ADA が陽性であった被験者は 65 例（11.0%）であった。

COVID-19 の影響の概要

COVID-19 の影響の概要は、GPHL 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.4 項）Appendix COVID-19 pandemic impact summary に示す。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では被験者の安全性、並びに The International Council for Harmonisation（ICH）、GCP、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（good laboratory practice：GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.11.3　結論

チルゼパチド 10 mg 及び 15 mg はいずれも、T2D を有する、肥満又は過体重の被験者を対象に体重管理のための低カロリー食及び運動量の増加と併せて使用したとき、72 週間の投与期間中プラセボと比較して持続的な体重減少と血糖コントロールの改善効果が実証された。また、チルゼパチド投与によって心血管代謝の危険因子及び患者報告アウトカムの改善が認められた。

本試験でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、T2D を有する患者で確認されている安全性プロファイルと一致しており、T2D を有する、肥満又は過体重の患者に対する他のインクレチン製剤の結果とも類似していた。

2.7.6.11.4　付録

2.7.6.12　I8F-MC-GPHM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項）

標題

Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3)

2.7.6.12.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

62 施設（アルゼンチン、ブラジル、米国［プエルトリコを含む］）

試験実施期間

2021 年 3 月 29 日（最初の被験者の来院日）～2023 年 5 月 12 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
無作為割付時から投与 72 週時の体重の変化率で、チルゼパチドの最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）がプラセボに対して優越性を示すこと	• 体重の平均変化率（%）
無作為割付時から投与 72 週時の 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
主な副次目的（第 1 種の過誤を制御する）	
12 週間の導入期間中に達成した体重減少効果の維持（投与 72 週時点で評価）で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 12 週間の導入期間中の体重減少を 80%以上維持した被験者の割合（%）
無作為割付時から投与 72 週時まで体重減少の閾値を達成した被験者の割合で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 以下の項目を達成した被験者の割合 o 10%以上の体重減少 o 15%以上の体重減少 o 20%以上の体重減少
無作為割付時から投与 72 週時の腹囲の変化量で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 腹囲の平均変化量（cm）

試験デザイン

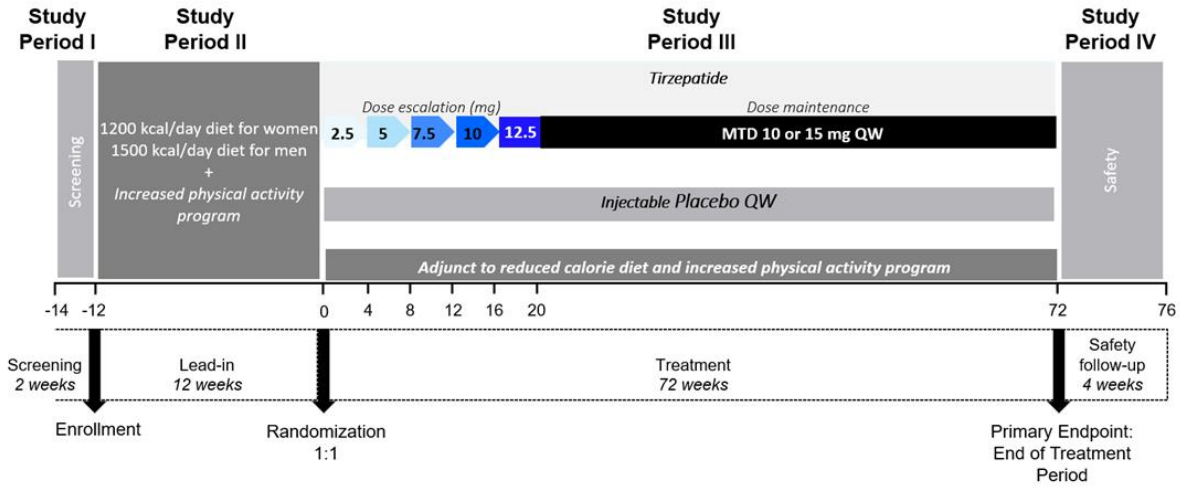
本試験（I8F-MC-GPHM［GPHM］試験）は、第 3 相、多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、84 週間の試験であった。GPHM 試験は、肥満（body mass index［BMI］が 30kg/m^2 以上）、又は過体重（BMI が 27kg/m^2 以上）で体重に関連する併存疾患を有し、集中的な生活習慣改善プログラムにより 12 週間の導入期間後に 5%以上の体重減少を達成した被験者

に、チルゼパチド（10 mg 又は 15 mg）の MTD を週 1 回投与したときの体重管理に対する効果をプラセボと比較して評価した。

本試験は以下の 4 期間で構成された（図 2.7.6.12-1）。

- スクリーニング期間：2 週間
- 生活習慣改善を実施する導入期間：12 週間
- 導入期間に 5%以上の体重減少を達成したすべての被験者を対象とした投与期間：72 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

また、5%以上の体重減少を達成した被験者を、導入期間の終了時にチルゼパチド（MTD 週 1 回投与）又はプラセボ（週 1 回投与）に 1:1 の比率で無作為に割り付けた。無作為化では、国、性別、及び導入期間終了時の体重減少割合（10%未満、10%以上）で層別化した。男性被験者数を十分に確保するため、女性の組入れ割合の上限を 70%とした。



Abbreviations: MTD = maximum tolerated dose, QW = once weekly.

図 2.7.6.12-1　試験デザイン（GPHM 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬は、単回使用ペンを用いてチルゼパチドの MTD（10 mg 又は 15 mg）、又は対応するプラセボを週 1 回皮下投与した。チルゼパチドに割り付けられた被験者の初回投与量は 2.5 mg とした。最初の 4 週間は初回投与量の 2.5 mg で週 1 回投与し、その後 MTD に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。用量漸増期間は最長 20 週であった。

投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が被験者の上腕部に皮下投与とした。

被験者数

- 計画例数：800 例
- 組入れ例数：806 例
- 無作為化例数：579 例

- 治験薬の投与完了例数：429 例
- 試験完了例数：479 例

主な選択除外基準

- 18 歳以上
- 自己報告により、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している
- BMI が 30 kg/m^2 以上、又は BMI が 27 kg/m^2 以上かつ体重に関連する併存疾患を有する

体重に関連する併存疾患には、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、高血圧、脂質異常症、又は心血管疾患が含まれた。

以下のいずれかの基準に該当した場合、組み入れ対象から除外した。

- 1 型糖尿病（type 1 diabetes：T1D）又は 2 型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）の既往歴を有する
- 無作為割付前 3 ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
- 自己報告により、スクリーニング前 3 ヵ月以内に体重が 5 kg を超えて変化している
- 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満と診断されている
- 慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する
- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴又は家族歴を有する
- 過去 2 年以内に重大な活動性又は不安定な大うつ病性障害（major depressive disorder：MDD）、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する
- 自殺企図の既往を有する

すべての選択除外基準は GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性解析＞

主要及び副次目的の有効性評価では、Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand を含む、関連する 2 つの推定値を用いて解析した。

Treatment-regimen Estimand

Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投薬遵守状況を問わず、無作為割付された被験者での投与 72 週時点のチルゼパチド MTD のプラセボに対する平均処置効果とした。

Efficacy Estimand

Efficacy Estimand は、無作為割付された被験者が、予定された 72 週間の全投与期間を通して投与を継続できたときの、無作為割付された被験者での投与 72 週時点のチルゼパチド MTD のプラ

セボに対する平均処置効果とした。無作為割付された被験者は、すべて治験薬を 1 回以上投与した。したがって、本試験の無作為割付集団と modified intent-to-treat（mITT）集団は同一である。

Treatment-regimen Estimand では、Full Analysis Set（FAS）を対象として解析した。FAS には、治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、二重盲検投与期間中に mITT 集団から得られたデータを含めた。主要評価項目の連続データの解析では、欠測値を補完し、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。目標閾値を達成した被験者の割合の解析では、主要評価項目での連続値の欠測値をハイブリット法で補完した後に二値化し、ロジスティック回帰分析を行った。

Efficacy Estimand では、efficacy analysis set（EAS）を対象として解析した。EAS には、治験薬投与中止（最終投与日 + 7 日）後のデータを除き、二重盲検投与期間中に mITT 集団から得られたデータを含めた。経時的に評価した連続変数の解析では、制限付き最尤法を用いた繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures：MMRM）を使用し、Kenward-Roger 法で分母の自由度を推定した。

主要評価項目で目標閾値を達成した被験者の割合の解析は、連続した結果を二値化した後に、ロジスティック回帰分析を行った。欠測値は、各評価項目の MMRM 解析による予測値を用いて補完した。

2 つの Estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、2 つの Estimand 間では第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった。主要評価項目及び主な副次評価項目のすべての項目で、第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するため、両側 p 値を用いて解析した。第 1 種の過誤の確率の調整の詳細は GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Figure GPHM.3.2 に示す。

＜安全性解析＞

有害事象は、MedDRA version 26.0 に従って分類し、基本語（preferred term：PT）及び器官別大分類（system organ class：SOC）を用いて報告した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。

本試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象（AE of special interest：AESI）と定義した。

- 重症低血糖
- 主要心血管イベント（委員会／専門家が判定）。心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞（myocardial infarction：MI）、非致死的脳卒中、心不全による入院などであるが、これに限らない
- 治験薬の投与開始後に発現した上室性不整脈及び心伝導障害
- 肝胆道系疾患。胆石疝痛、胆嚢炎、その他の胆嚢疾患を含む
- 高度の胃腸関連有害事象
- 急性の腎臓関連有害事象

- MDD／自殺行動及び自殺念慮
- 膵炎（委員会／専門家が判定）
- C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍
- アレルギー／過敏症反応（注射部位反応及び抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］の産生を含む）

AESI の要約及び解析は投与群ごとに示した。AESI の解析の詳細は GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）統計解析計画書に示した。

＜薬物動態＞

免疫原性の検体採取日（投与 0、4、12、24、48、72 週時並びに安全性の後観察期間の来院）には、治験薬投与前に PK 検体を採取した。検体採取のスケジュールは、GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）治験実施計画書で詳述した。

＜免疫原性＞

ベースラインでの ADA 及び治験薬の投与開始後に発現した ADA（treatment-emergent ADA：TE-ADA）陽性の被験者数及びその割合を示した。抗体の陽性（又は陰性）と PK パラメータとの関連性を評価した。

2.7.6.12.2　試験成績

被験者集団

＜被験者の内訳＞

GPHM 試験では、972 例が試験に参加した。このうち 806 例が導入期間に組み入れられ、579 例が無作為割付された。割り付けられた全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた（図 2.7.6.12-2）。

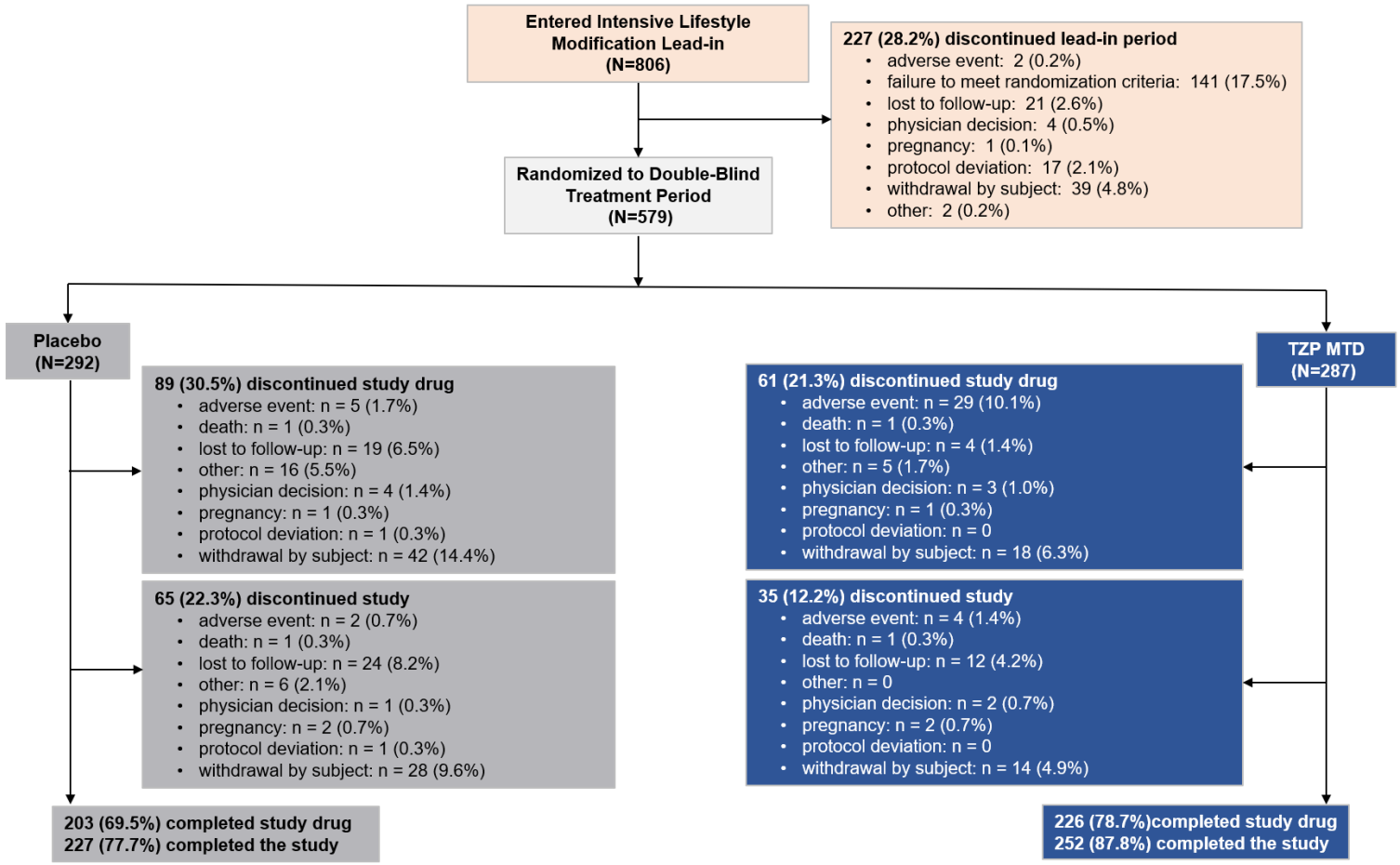
導入期間

227 例（28.2%）が 12 週間の導入期間で中止となった。このうち、141 例（17.5%）が無作為化の基準である 5%以上の体重減少を達成しなかった。

二重盲検投与期間

二重盲検投与期間中、チルゼパチド MTD 群に無作為化された被験者のうち、試験を完了した被験者の割合は 87.8%、及び治験薬投与を完了した被験者の割合は 78.7%であり、プラセボ群に無作為化された被験者（それぞれ 77.7%及び 69.5%）よりも高かった。

全体で、試験中止及び治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、同意撤回であった（それぞれ 7.3%及び 10.4%）。



Abbreviations: MTD = maximum tolerated dose; n = number of participants in each category; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug; TZP = tirzepatide.

図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（試験参加被験者）（GPHM 試験）

＜人口統計学的及びベースライン特性＞

導入期間

導入期間の組み入れ時の被験者の年齢の平均値は 44.9 歳、BMI の平均値は 38.8 kg/m^2、体重の平均値は 109.7 kg であり、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 96.7%、女性は 66.3%であった。

二重盲検投与期間

二重盲検投与期間の割付時の人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していた。無作為割付された被験者の年齢の平均値は 45.6 歳、BMI の平均値は 35.9 kg/m^2、体重の平均値は 101.9 kg であり、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 85.0%、女性は 62.9%であった。

＜治験薬の曝露状況＞

二重盲検投与期間中の治験薬の平均曝露期間は、チルゼパチド MTD 群が 63.8 週間、プラセボ群が 59.4 週間であり、投与群間で類似していた。

有効性の結果

＜主要評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、以下の主要目的に関する評価項目では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.12-1、表 2.7.6.12-2、図 2.7.6.12-3、図 2.7.6.12-4、及び図 2.7.6.12-5）。

- 投与 72 週時点の無作為割付時からの体重の変化率（%）
- 投与 72 週時点で無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（%）

表 2.7.6.12-1　投与 72 週時点の無作為割付時からの体重の変化率
（mITT 集団）（GPHM 試験、FAS 及び EAS）

Parameters	**Placebo (N=292)**	**TZP MTD (N=287)**
Treatment-regimen Estimand[a]		
Weight at randomization (Week 0) (kg)	101.3	102.5
Mean percent change in body weight from randomization (Week 0) to Week 72 (%)	2.5†	-18.4†††
Mean percent change difference from placebo at Week 72 (%) (95% CI)	N/A	-20.8*** (-23.2, -18.5)
Efficacy Estimand[b]		
Weight at randomization (Week 0) (kg)	101.3	102.3
Mean percent change in body weight from randomization (Week 0) to Week 72 (%)	3.3†††	-21.1†††
Mean percent change difference from placebo at Week 72 (%) (95% CI)	N/A	-24.5*** (-26.1, -22.8)

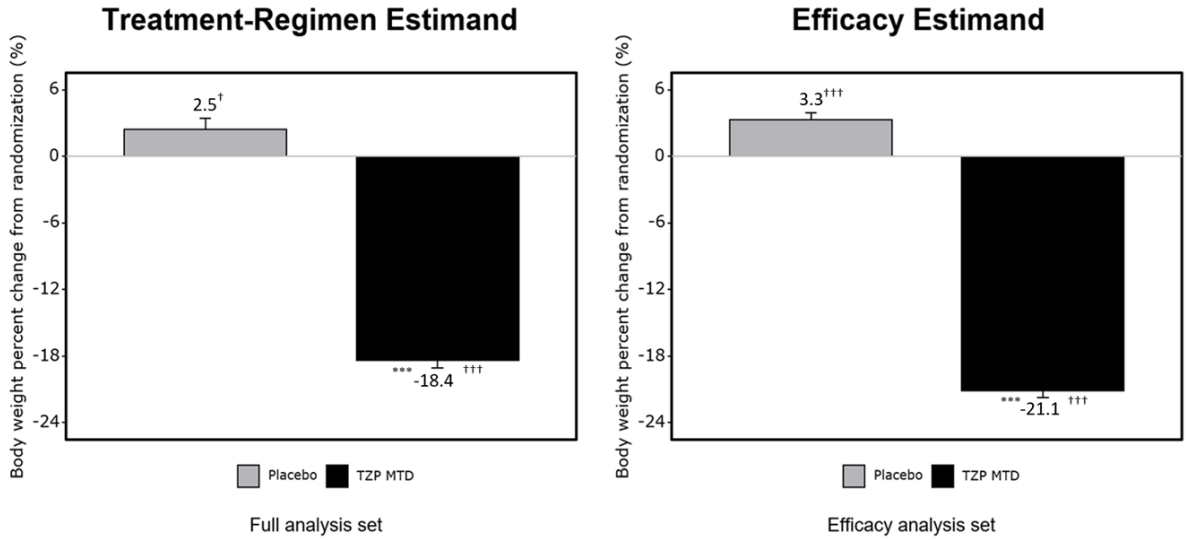
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of the study drug; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

[a] ANCOVA with hybrid imputations for missing body weight at 72 weeks

[b] MMRM analysis.

Note: Shown are least-squares means.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority; †p-Value <0.05, †††p-Value <0.001 versus randomization.



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; MMRM = mixed model repeated measures; MTD = maximally tolerated dose; TZP = tirzepatide.

Note 1: ANCOVA analysis for the treatment-regimen estimand; MMRM analysis for the efficacy estimand.

Note 2: Least-squares means are shown.

***p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

†p-Value <0.05, †††p-value <0.001 versus randomization (Week 0).

図 2.7.6.12-3　投与 72 週時点の無作為割付時からの体重の変化率
（mITT 集団、［左図］FAS、［右図］EAS）（GPHM 試験）

表 2.7.6.12-2　投与 72 週時点で無作為割付時から 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
（mITT 集団）（GPHM 試験、FAS 及び EAS）

Parameter (%)	**Placebo (N=292)**	**TZP MTD (N=287)**
Treatment-regimen estimand[a]		
Participants achieving body weight reduction ≥5%	16.5	87.5***
Efficacy estimand[b]		
Participants achieving body weight reduction ≥5%	10.7	94.4***

Abbreviation: MMRM = mixed model repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants who were randomly assigned and received at least 1 dose of the study drug; TZP = tirzepatide.

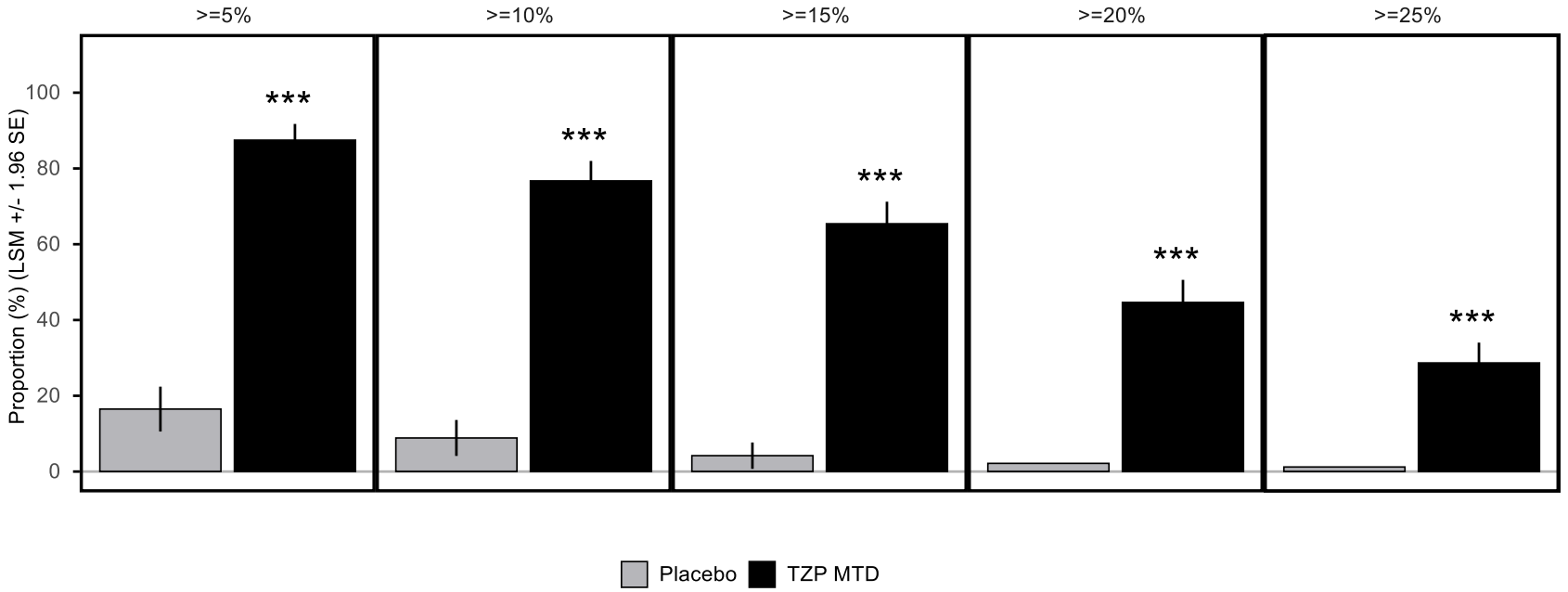
[a] Logistic regression with hybrid imputation analysis for the treatment-regimen estimand.

[b] Logistic regression with missing value imputed by MMRM analysis for the efficacy estimand.

*** p-Value <0.001 versus placebo for superiority.

Proportion of Participants Achieving Body Weight Reduction Targets
Logistic Regression with Hybrid Imputation for Missing Data at 72 Weeks
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
I8F-MC-GPHM Double-Blind Study Period
[At Week 72 (Visit 28)]

Variable Analyzed: Percent of Body Weight Reduction from Baseline



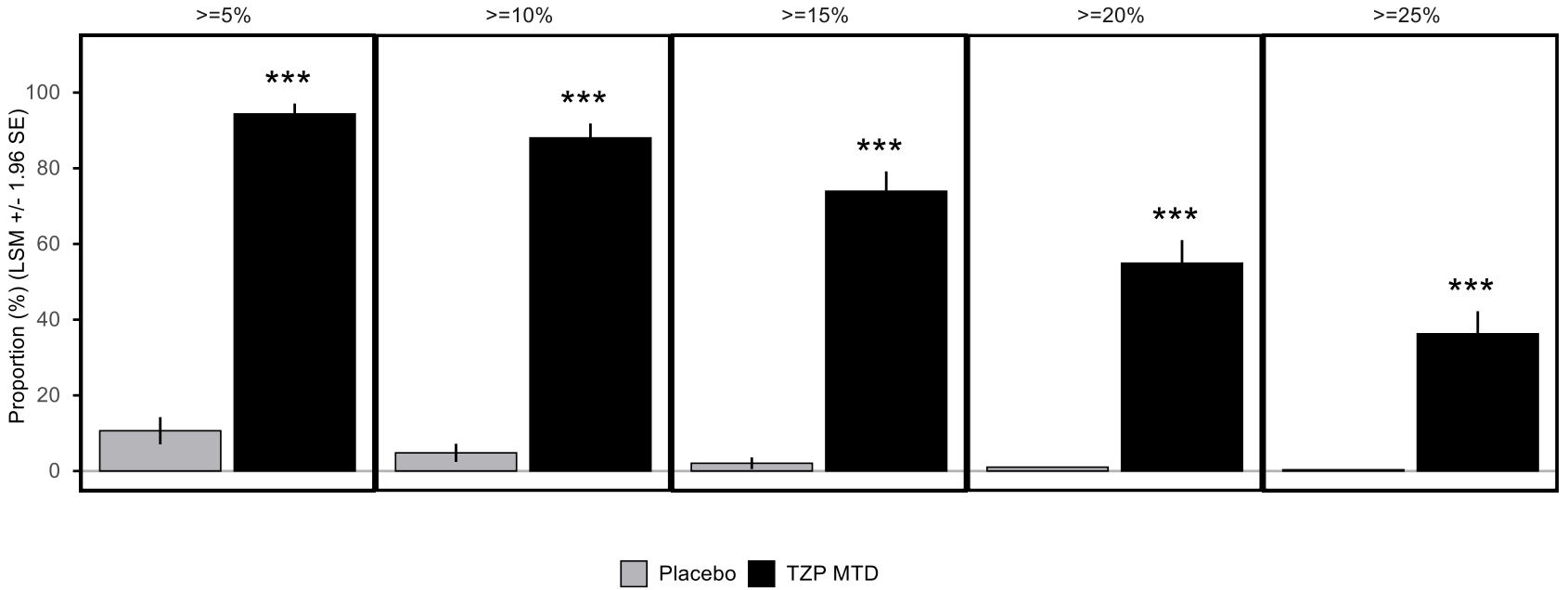
p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05
Abbreviations: LSM = least squares mean; MTD = maximum tolerated dose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Source Location: [redacted]
SoCool Program Path: [redacted]
SoCool Output Path: [redacted]
Date Stamp: [redacted]

図 2.7.6.12-4　投与 72 週時点で無作為割付時から 5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、及び 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団、FAS）（GPHM 試験）

Proportion of Participants Achieving Body Weight Reduction Targets
Logistic Regression with Missing Value Imputed by MMRM at 72 Weeks
Modified Intent-to-Treat - Efficacy Analysis Set
I8F-MC-GPHM Double-Blind Study Period
[At Week 72 (Visit 28)]

Variable Analyzed: Percent of Body Weight Reduction from Baseline



p-value vs. Placebo: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05
Abbreviations: LSM = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; SE = standard error; TZP = tirzepatide.

Source Location: [redacted]
SoCool Program Path: [redacted]
SoCool Output Path: [redacted]
Date Stamp: [redacted]

図 2.7.6.12-5　投与 72 週時点で無作為割付時から 5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、及び 25%以上の体重減少を達成した被験者の割合（mITT 集団、EAS）（GPHM 試験）

＜主な副次評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、すべての主な副次目的では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した。Efficacy Estimand での結果を以下に示す。

12 週間の導入期間中に達成した体重減少を 80%以上維持した被験者の割合

投与 72 週時点で、12 週間の導入期間中に達成した体重減少を 80%以上維持した被験者の割合は、チルゼパチド MTD 群（最大 98.6%）はプラセボ群（37.8%）に対して優越性を示した。

10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

投与 72 週時点で、無作為割付時から 10%以上、15%以上、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、チルゼパチド MTD 群（それぞれ最大 88.0%、73.9%、54.9%）はプラセボ群（それぞれ 4.8%、2.1%、1.0%）に対して優越性を示した。

腹囲の平均変化量

投与 72 週時点で、無作為割付時からの腹囲の平均変化量では、チルゼパチド MTD 群（-16.8 cm）はプラセボ群（1.1 cm）に対して優越性を示した。

安全性の結果

本試験に組み入れられ、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた 579 例全例を安全性解析対象集団に含めた。

二重盲検投与期間の TEAE の発現割合では、チルゼパチド MTD 群（87.1%）がプラセボ群（76.7%）と比較して高かったが、ほとんどが軽度から中等度の重症度であった。

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.12-3 に示す。

表 2.7.6.12-3　有害事象の概要（mITT 集団、SS）（GPHM 試験）

Overview of Adverse Events　Page 1 of 1
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set　14:50 17JUL2023
I8F-MC-GPHM Double-Blind Study Period and Safety Follow-up Period　PDPM

	Placebo (N=292)		TZP MTD (N=287)		p-value
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	Overall*d
Deaths*b	1	(0.3)	1	(0.3)	>.999
Serious Adverse Events	14	(4.8)	17	(5.9)	0.584
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3	(1.0)	5	(1.7)	0.501
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	6	(2.1)	30	(10.5)	<.001
Treatment-emergent Adverse Events	224	(76.7)	250	(87.1)	0.001
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	93	(31.8)	207	(72.1)	<.001

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; MTD = maximum tolerated dose; TZP = tirzepatide
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]

＜死亡及びその他の重篤な有害事象＞

2 例の死亡が報告され、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群：1 例（心筋梗塞）
- チルゼパチド MTD 群：1 例（急性心筋梗塞）

死亡に至ったこれらの事象は二重盲検投与期間中に発現し、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象として報告された。いずれの死亡も治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。

死亡例一覧を付録表 2.7.6.12-1 に示す。これらの死亡例の詳細を GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Section 5.2.1.2、Table GPHM 5.57、及び Appendix Patient Narratives に示す。

本試験中に重篤な有害事象は 31 例で報告され、内訳は以下のとおりであった。

- プラセボ群：14 例（4.8%）
- チルゼパチド MTD 群：17 例（5.9%）

重篤な有害事象の発現割合は、チルゼパチド及びプラセボの投与群間で類似していた。

重篤な有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.6.12-2 に示す。重篤な有害事象の詳細を GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Table GPHM 5.58 及び Appendix Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合は、チルゼパチド MTD 群（10.5%）でプラセボ群（2.1%）と比較して高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多く認められた事象は胃腸障害（SOC）であった。胃腸障害（SOC）関連の有害事象で治験薬の投与中止に至った被験者では、チルゼパチド MTD 群がプラセボ群より多かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Table GPHM.5.60 及び Appendix Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を抽出し、表 2.7.6.12-4 に降順で示した。

発現割合が 5%以上の TEAE の大部分は胃腸障害関連及び COVID-19 であり、チルゼパチド MTD 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。最も多く認められた胃腸障害関連の TEAE は悪心、下痢、及び便秘であった。

表 2.7.6.12-4　発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE の概要
（mITT 集団、SS）（GPHM 試験）

Preferred Term		n (%)	
		Placebo (N=292)	TZP MTD (N=287)
Patient with 1≥ TEAE		224 (76.7)	250 (87.1)
悪心	Nausea	41 (14.0)	114 (39.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	74 (25.3)	66 (23.0)
下痢	Diarrhoea	27 (9.2)	89 (31.0)
便秘	Constipation	20 (6.8)	66 (23.0)
嘔吐	Vomiting	4 (1.4)	52 (18.1)
頭痛	Headache	22 (7.5)	27 (9.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	21 (7.2)	25 (8.7)
食欲減退	Decreased appetite	12 (4.1)	27 (9.4)
腹痛	Abdominal pain	7 (2.4)	30 (10.5)
インフルエンザ	Influenza	25 (8.6)	12 (4.2)
消化不良	Dyspepsia	9 (3.1)	27 (9.4)
注射部位反応	Injection site reaction	3 (1.0)	32 (11.1)
背部痛	Back pain	15 (5.1)	17 (5.9)
疲労	Fatigue	9 (3.1)	20 (7.0)
不安	Anxiety	19 (6.5)	9 (3.1)
鼓腸	Flatulence	8 (2.7)	19 (6.6)
浮動性めまい	Dizziness	6 (2.1)	20 (7.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	7 (2.4)	19 (6.6)
尿路感染	Urinary tract infection	15 (5.1)	11 (3.8)
脱毛症	Alopecia	4 (1.4)	20 (7.0)
関節痛	Arthralgia	15 (5.1)	7 (2.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	16 (5.5)	6 (2.1)
おくび	Eructation	3 (1.0)	16 (5.6)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; MTD = maximum tolerated dose; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

すべての TEAE を GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Table GPHM.8.104 に示す。

＜注目すべき有害事象＞

血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖、又は重症低血糖は、いずれの投与群にも認められなかった。

膵炎と判定された 2 例は、両投与群に 1 例ずつ均等に分布していた。いずれの事象も重度ではなかった。チルゼパチド MTD 群の 1 例に甲状腺乳頭癌が認められた。胆石症の発現割合は投与群間で類似していた。プラセボ群の 1 例に慢性胆嚢炎が認められた一方で、チルゼパチド MTD 群の 1 例に急性胆嚢炎が認められた。

＜臨床検査値、バイタルサイン＞

臨床検査値

全体では、投与 72 週時点でのアラニンアミノトランスフェラーゼ値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は、プラセボ群と比較してチルゼパチド MTD 群で低下した。膵酵素の平均上昇量は、チルゼパチド MTD 群のほうがプラセボ群よりも大きかったが、基準範囲内であった。チルゼパチド MTD 群及びプラセボ群の各 1 例が膵炎陽性と判定された。チルゼパチド MTD 群ではカルシトニンの平均値の臨床的に重要な増加は認められず、甲状腺髄様癌の症例は報告されなかった。

バイタルサイン

脈拍数のベースラインからの平均変化量は、チルゼパチド MTD 群で用量漸増期間中に最大となる一過性の増加が認められたが、投与 72 週時点ではベースラインと同程度まで低下した。投与 72 週時点の脈拍数の平均変化量はチルゼパチド MTD 群で 3 bpm 未満であった。安全性に関する後観察期間では、チルゼパチド MTD 群の脈拍数はベースラインを下回り、プラセボ群の脈拍数の変化量は極めて小さかった（GPHM 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Table GPHM.5.104 及び Figure GPHM.5.31 を参照）。

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与 72 週時までの変化量は、チルゼパチド MTD 群で減少、及びプラセボ群で増加した。いずれの変化量もチルゼパチド MTD 群のほうが大きかった。安全性に関する後観察期間では、チルゼパチド MTD 群の収縮期血圧及び拡張期血圧はベースラインより低値を持続したが、プラセボ群ではベースラインより高値を持続した（GPHM 試験治験総括報告書［第 5.3.5.1.5 項］Table GPHM.5.104 及び Figure GPHM.5.31 を参照）。

薬物動態、薬力学、及び免疫原性の結果

＜薬物動態＞

チルゼパチド MTD 群では、免疫原性結果を伴う薬物動態検体数は 1901 検体であり、そのうち 854 検体から ADA の抗体価が検出された。

視覚的な評価では、ADA の発現の有無で、血漿中チルゼパチド濃度に明らかな差は認められなかった。

＜薬力学＞

チルゼパチドの薬力学的特性の評価は、有効性の項目に含まれた。

＜免疫原性＞

治験実施計画書で規定した治験薬投与期間中に、チルゼパチド MTD 群の 277 例が治験薬の投与開始後に発現した TE-ADA を評価可能であった。このうち 187 例（67.5%）が TE-ADA 陽性であった。ベースライン時に ADA が陽性であった被験者は 19 例（6.9%）であった。

COVID-19 の影響の概要

COVID-19 の影響の概要を GPHM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.5 項）Appendix COVID-19 Pandemic Impact Summary に示す。

COVID-19 に関連する混乱の発生にもかかわらず、本試験では被験者の安全性、並びに The International Council for Harmonization（ICH）、医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice：GCP）、及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（good laboratory practice：GLP）の求める基準は維持され、COVID-19 の世界的流行によるデータの欠測は最小限に抑えられて、主要目的及び主な副次目的はすべて達成された。治験依頼者は、COVID-19 の世界的流行は本試験の有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかったと結論づけた。

2.7.6.12.3　結論

チルゼパチドはグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体及びグルカゴン様ペプチド-1 受容体の両方に対してアゴニスト作用を持ち、体重減少を指標として、プラセボ投与に対する優越性を示し、主要目的を達成した。Treatment-Regimen Estimand 及び Efficacy Estimand のいずれでも、すべての主要目的及び主な副次目的を達成した。

集中的に生活習慣改善を実施する 12 週間の導入期間後のチルゼパチドの週 1 回投与は、プラセボと比較して体重減少の維持を促進しただけでなく、臨床的に意味のあるさらなる体重減少をもたらした。

本試験でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、T2D を有する患者で確認されている安全性プロファイルと一致しており、肥満又は過体重に対する体重管理を目的に使用される他のインクレチン製剤の結果と類似していた。

2.7.6.12.4　付録

2.7.6.13　I8F-MC-GPHN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項）

標題

Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

2.7.6.13.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

66 施設（アルゼンチン、ブラジル、台湾、及び米国［プエルトリコを含む］）

試験実施期間

2021 年 3 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2023 年 5 月 18 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時までの体重の変化率で、チルゼパチドの最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）がプラセボに対して優越性を示すこと	• 体重の平均変化率（%）
主な副次目的	
無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時までの体重の変化量で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 体重の平均変化量（kg）
無作為割付時（投与 36 週時）から投与 88 週時までの腹囲の変化量で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 腹囲の平均変化量（cm）
36 週間の非盲検導入期間に達成した体重減少効果の維持（投与 88 週時点で評価）で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 36 週間の非盲検導入期間中の体重減少を 80%以上維持した被験者の割合（%）
ベースラインから投与 88 週時まで体重減少の閾値を達成した被験者の割合で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 以下の項目を達成した被験者の割合 o 5%以上の体重減少 o 10%以上の体重減少 o 15%以上の体重減少 o 20%以上の体重減少
36 週間の非盲検導入期間後の体重再増加予防で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• ベースライン（Week 0）から体重が 5%以上減少した被験者が、52 週間の二重盲検投与期間中にベースライン体重の 95%超に戻るまでの期間（週）
無作為割付時（投与 36 週時）から投与 64 週時までの体重の平均変化率で、チルゼパチドの MTD がプラセボに対して優越性を示すこと	• 体重の平均変化率（%）

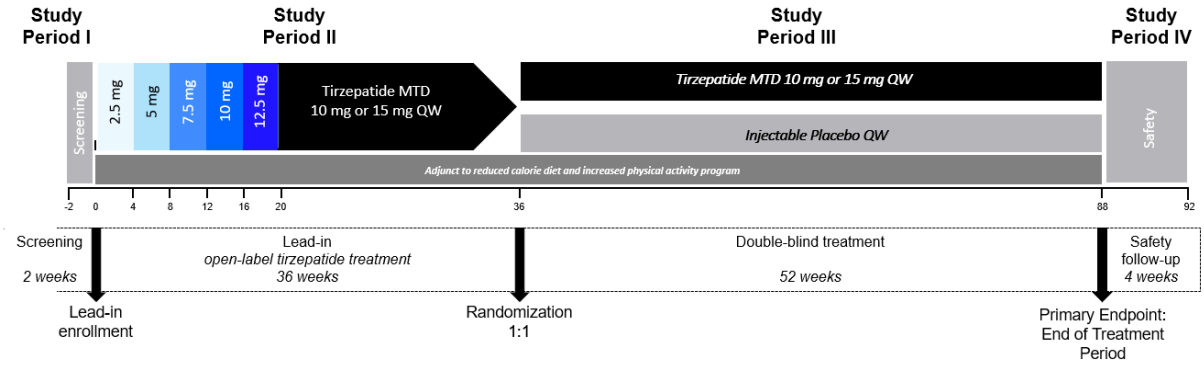
試験デザイン

本試験（I8F-MC-GPHN［GPHN］試験）は、第 3 相、多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、88 週間の試験であった。2 型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）を有しない肥満（body mass index：BMI が 30 kg/m^2 以上）、又は T2D を有しない体重に関連した併存疾患を 1 つ以上有する過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、チルゼパチドを非盲検投与した 36 週間の導入期間後にチルゼパチドの MTD（10 mg 又は 15 mg）を週 1 回投与したときの体重減少維持に対する効果をプラセボ投与（チルゼパチド投与中止）と比較して評価した。

本試験は以下の期間で構成された（図 2.7.6.13-1）。

- スクリーニング期間：2 週間
- チルゼパチドを非盲検投与した導入期間：20 週間の用量漸増期間を含む 36 週間
- 二重盲検プラセボ対照投与期間：52 週間
- 安全性の後観察期間：4 週間

また、被験者を、非盲検導入期間の終了時にチルゼパチド（MTD 週 1 回投与）又はプラセボ（週 1 回投与）に 1:1 の比率で無作為に割り付けた。国、性別、導入期間終了時（投与 36 週時）のチルゼパチド MTD 投与量（10 mg、15 mg）、及び導入期間終了時（投与 36 週時）の体重減少割合（10%未満、10%以上）で層別化した。男性被験者数を十分に確保するため、女性の組入れ割合の上限を 70%とした。



Abbreviations: MTD = maximum tolerated dose; QW = once-weekly

図 2.7.6.13-1　試験デザイン（GPHN 試験）

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

治験薬は、単回使用ペンを用いてチルゼパチド 10 mg、15 mg、又は対応するプラセボを週 1 回皮下投与した。非盲検導入期間では、チルゼパチドの初回投与量は 2.5 mg とした。最初の 4 週間は初回投与量の 2.5 mg で週 1 回投与し、その後 MTD に到達するまで 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ漸増した。

投与方法は、自己投与で腹部又は大腿部に、又は介護者が被験者の上腕部に皮下投与とした。

被験者数

- 計画例数：750 例
- 組み入れ例数：783 例
- 無作為化例数：670 例
- 治験薬の投与完了例数：575 例
- 試験完了例数：600 例

主な選択除外基準

- 18 歳以上
- 自己申告で、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している
- BMI が 30 kg/m^2 以上の者、又は BMI が 27 kg/m^2 以上で 1 つ以上の体重に関連した併存疾患を有する者

体重に関連した併存疾患には、閉塞性睡眠時無呼吸、高血圧、脂質異常症、及び心血管疾患を含む。

以下のいずれかの基準に該当した場合、組み入れ対象から除外した。

- 1 型糖尿病又は T2D を有する
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
- 自己報告で、スクリーニング前 3 ヵ月以内に体重が 5 kg を超えて変化している
- 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満と診断されている
- 慢性膵炎又は急性膵炎の既往歴を有する
- 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往歴又は家族歴を有する
- 過去 2 年以内に重大な活動性又は不安定な大うつ病性障害（major depressive disorder：MDD）、もしくはその他重度の精神疾患の既往歴を有する
- 自殺企図の既往を有する

すべての選択除外基準を GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）治験実施計画書に示す。

解析方法

＜有効性解析＞

有効性評価では、Treatment-regimen Estimand と Efficacy Estimand の 2 つの Estimand について解析した。

Treatment-regimen Estimand

Treatment-regimen Estimand は、治験薬の投与遵守状況に関わらず、無作為割付された被験者でのチルゼパチドを投与したときの、投与 88 週時点のプラセボに対する平均処置効果とした。

Efficacy Estimand

Efficacy Estimand は、無作為割付された被験者が、予定された 88 週間の投与期間を通して割り当てられた投与を継続できたときの、プラセボに対するチルゼパチドの投与 88 週時点の平均処置効果とした。

Treatment-regimen Estimand では、Full Analysis Set（FAS）を対象として解析した。FAS には、治験薬の投薬遵守状況にかかわらず、二重盲検投与期間中に modified intent-to-treat（mITT）集団から得られたデータを含めた。主要評価項目の連続データの解析では、欠測値を補完し、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた。目標閾値を達成した被験者の割合の解析では、主要評価項目での連続値の欠測値をハイブリット法で補完した後に二値化し、ロジスティック回帰分析を行った。

Efficacy Estimand では、Efficacy Analysis Set（EAS）を対象として解析した。EAS には、治験薬投与中止（最終投与日 + 7 日）後のデータを除き、二重盲検投与期間中に mITT 集団から得られたデータを含めた。経時的に評価した連続変数の解析では、制限付き最尤法を用いた繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures：MMRM）を使用し、Kenward–Roger 法で分母の自由度を推定した。主要評価項目で目標閾値を達成した被験者の割合の解析は、連続した結果を二値化した後に、ロジスティック回帰分析を行った。欠測値は、各評価項目の MMRM 解析による予測値を用いて補完した。

2 つの estimand に対する 2 つの有効性の主要評価は目的が異なるため、2 つの estimand 間では第 1 種の過誤の確率の調整は行わなかった。主要評価項目及び主な副次評価項目のすべての項目で、第 1 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 に適切に制御するため、両側 p 値を用いて解析した。第 1 種の過誤の確率の調整の詳細は GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Figure GPHN.3.2 に示す。

＜安全性解析＞

有害事象は、MedDRA version 26.0 に従って分類し、基本語（preferred term：PT）及び器官別大分類（system organ class：SOC）を用いて報告した。投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現割合を算出し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。

本試験では、以下の有害事象を注目すべき有害事象（AE of special interest：AESI）と定義した。

- 重症低血糖
- 主要心血管イベント（委員会／専門家が判定）。心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞（myocardial infarction：MI）、非致死的脳卒中、心不全による入院などであるが、これに限らない
- 治験薬の投与開始後に発現した上室性不整脈及び心伝導障害
- 肝胆道系疾患。胆石疝痛、胆嚢炎、その他の胆嚢疾患を含む
- 高度の胃腸関連有害事象

- 急性の腎臓関連有害事象
- MDD／自殺行動及び自殺念慮
- 膵炎（委員会／専門家が判定）
- C 細胞過形成及び甲状腺悪性腫瘍
- アレルギー／過敏症反応（注射部位反応及び抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］の産生を含む）

AESI の要約及び発現割合の解析は投与群ごとに示した。AESI の解析の詳細は GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）統計解析計画書に示した。

＜薬物動態／薬力学＞

検体採取のスケジュールは GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）治験実施計画書で詳述した。また、無作為割付時（投与 36 週時）に薬物動態（pharmacokinetics：PK）補遺（PK addendum）に同意した被験者から追加で PK 解析用の検体を採取し、プラセボ群に割り付けられた被験者での投与 36 週時（非盲検導入期間終了時）及び投与 38 週時のウォッシュアウト中のチルゼパチド濃度を測定した。チルゼパチド濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）で測定した。

＜免疫原性＞

ベースラインでの ADA 及び治験薬の投与開始後に発現した ADA（treatment-emergent ADA：TE-ADA）陽性の被験者数及びその割合を示した。抗体の陽性（又は陰性）と PK パラメータとの関連性を評価した。

2.7.6.13.2　試験成績

被験者集団

＜非盲検導入期間＞

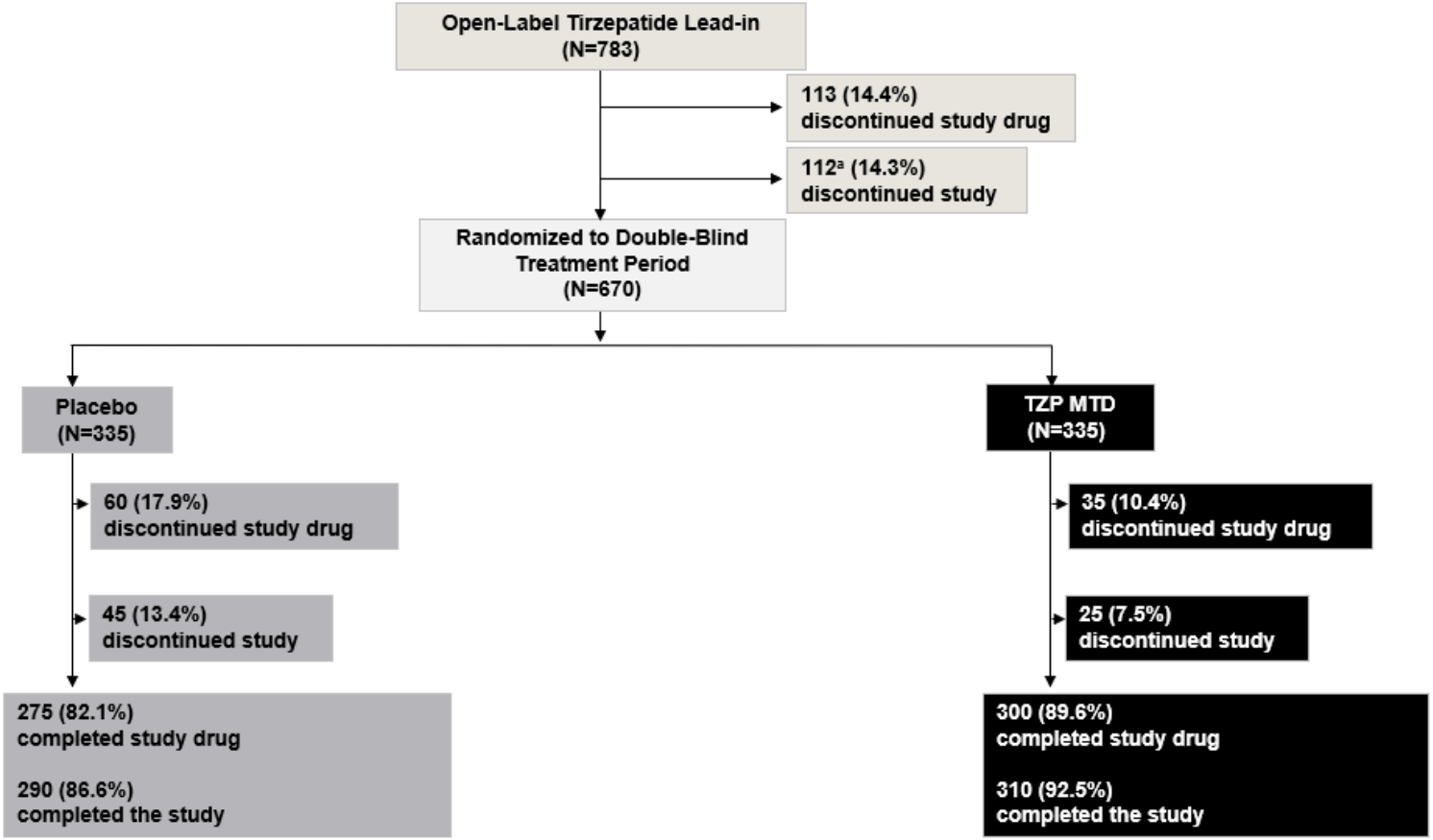
GPHN 試験では、783 例が非盲検導入期間に組み入れられた。試験中止及び治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、有害事象（試験中止で 6.4%、治験薬投与中止で 6.8%）であった。非盲検導入期間では、投与 36 週時の体重が欠測していない被験者を完了例、それ以外を非完了例と定義した。非盲検導入期間の完了例は 671 例（85.7%）であった。670 例（85.6%）が非盲検導入期間の治験薬投与を完了した。1 例は治験薬投与を中止したが、投与 36 週時に体重を測定しており、当該被験者は治験薬投与中止例と判断されたが、非盲検導入期間の完了例であった（図 2.7.6.13-2）。

＜二重盲検投与期間及び安全性の後観察期間＞

670 例が二重盲検投与期間で無作為割り付けされた。無作為割り付け時にプラセボ群に割り付けられ、プラセボ投与に切り替えた被験者と比較して、チルゼパチド MTD 群に割り付けられチルゼパチド投与を継続した被験者では、試験を完了した及び治験薬投与を完了した被験者の割合が高かった（試験を完了した被験者の割合：チルゼパチド MTD 群 92.5%、プラセボ群 86.6%、

治験薬投与を完了した被験者の割合：チルゼパチド MTD 群 89.6%、プラセボ群 82.1%）。チルゼパチドの最高投与量は、被験者の 7.5%が 10 mg、92.5%が 15 mg であった（図 2.7.6.13-2）。

試験及び治験薬投与中止の理由で最も多かったのは、同意撤回であった。COVID-19 関連の有害事象又は混乱のために、試験又は治験薬投与を中止した被験者はいなかった。



Abbreviations: MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; TZP = tirzepatide.

a The study completion status for the open-label lead-in period is defined as the end of 36-week open-label lead-in period (when all enrolled participants complete or discontinue the open-label lead-in period). Participants with a nonmissing body weight measurement at 36 weeks (Visit 11) were considered as completers; otherwise, they were considered as non-completers.

図 2.7.6.13-2　被験者の内訳（GPHN 試験）

無作為化例 670 例の人口統計学的及びベースライン特性は、組入れ集団及び無作為化集団のいずれにおいても、投与群間で類似していた。ベースライン（投与 0 週時）の無作為化例の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

- 平均年齢は 47.7 歳
- 平均 BMI は 38.4 kg/m^2
- 97.3%が BMI 30 kg/m^2 以上
- 平均体重は 107.3 kg
- 70.6%が女性

無作為割付時（投与 36 週時）の無作為化例のベースライン特性を以下に示す。

- 平均 BMI は 30.5 kg/m^2
- 45.7%が BMI 30 kg/m^2 以上
- 平均体重は 85.2 kg

有効性の結果

＜主要評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、投与 88 週時点の体重の無作為割付時（投与 36 週時）からの平均変化率では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した（表 2.7.6.13-1、図 2.7.6.13-3）。

表 2.7.6.13-1　投与 88 週時の体重の無作為割付時からの変化率（mITT 集団）（GPHN 試験）

Parameters	Placebo (N = 335)	TZP MTD (N = 335)
Treatment-Regimen Estimand[a]		
Weight at Randomization (Week 36) (kg)	85.8	84.6
Mean percent change in body weight from randomization (Week 36) to Week 88 (%)	14.0†††	-5.5†††
Mean percent change difference from placebo at Week 88 (%) (95% CI)	N/A	-19.4*** (-21.2, -17.7)
Efficacy Estimand[b]		
Weight at Randomization (Week 36) (kg)	85.9	84.5
Mean percent change in body weight from randomization (Week 36) to Week 88 (%)	14.8†††	-6.7†††
Mean percent change difference from placebo at Week 88 (%) (95% CI)	N/A	-21.4*** (-22.9, -20.0)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; MMRM = mixed model repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; N/A = not applicable; TZP = tirzepatide.

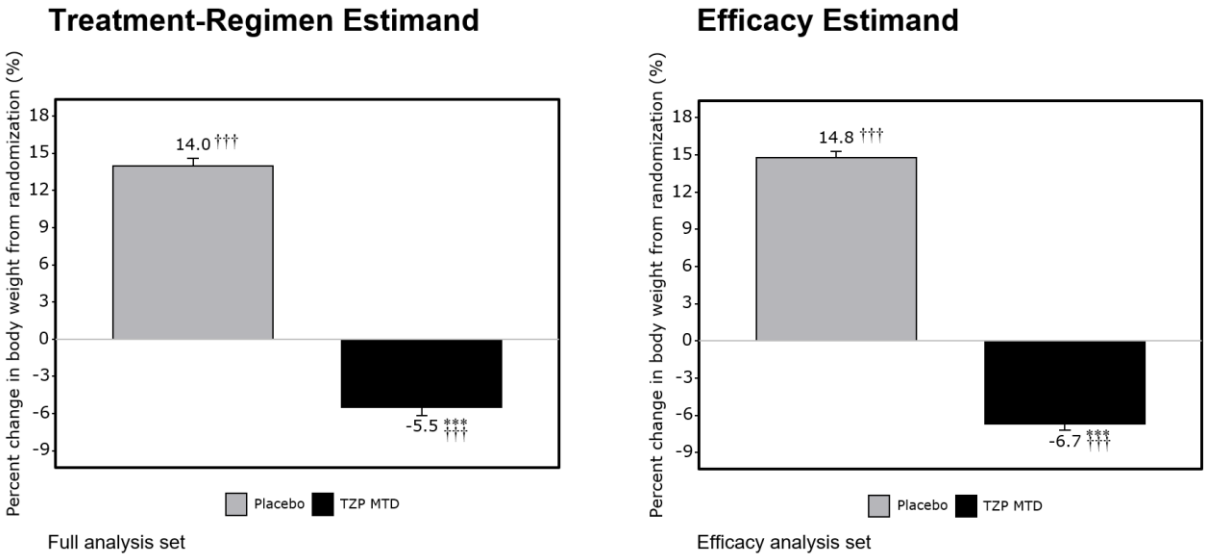
a ANCOVA with hybrid imputations for missing body weight at 88 weeks.

b MMRM analysis.

Note: Shown are least squares means.

***p-value <0.001 versus placebo for superiority.

†††p-value <0.001 versus randomization (Week 36).



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; MMRM = mixed model for repeated measures; MTD = maximum tolerated dose; TZP = tirzepatide.
Note 1: ANCOVA analysis for treatment-regimen estimand; MMRM analysis for efficacy estimand.
Note 2: Least squares means are shown.
†††p-value <0.001 versus randomization (Week 36).
*** p-value <.001 versus placebo.

図 2.7.6.13-3　投与 88 週時の体重の無作為割付時からの変化率（mITT 集団）（GPHN 試験）

＜主な副次評価項目＞

Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、すべての主な副次評価項目ではチルゼパチド MTD 群はプラセボ群に対して優越性を示した。Efficacy Estimand での結果を以下に示す。

身体測定値の無作為割付時（投与 36 週時）からの変化量

投与 88 週時点の体重の無作為割付時（投与 36 週時）からの平均変化量では、チルゼパチド MTD 群（-5.7 kg）はプラセボ群（11.9 kg）に対して優越性を示した。

投与 88 週時点の腹囲の無作為割付時（投与 36 週時）からの平均変化量では、チルゼパチド MTD 群（-4.6 cm）はプラセボ群（8.3 cm）に対して優越性を示した。

36 週間の非盲検導入期間中に減少した体重の 80%以上を維持した被験者の割合

36 週間の非盲検導入期間中に減少した体重の 80%以上を維持した被験者の割合では、チルゼパチド MTD 群（93.4%）はプラセボ群（13.5%）に対して優越性を示した。

5%、10%、15%、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合

ベースライン（投与 0 週時）から投与 88 週時まで 5%以上、10%以上、15%以上、20%以上の体重減少を達成した被験者の割合では、チルゼパチド MTD 群（98.5%、94.0%、87.1%、72.6%）はプラセボ群（69.0%、44.4%、24.0%、11.6%）と比較して、優越性を示した。

ベースライン時（投与 0 週時）から体重が 5%以上減少した被験者が、52 週間の二重盲検投与期間中に無作為割付時（投与 36 週時）を起点としてベースライン時の 95%超の体重に初めて戻るまでの期間

体重がベースライン時の 95%超に初めて戻るまでの期間で評価した体重再増加リスクの減少では、チルゼパチド MTD 群はプラセボ群と比較して優越性を示した（ハザード比：0.013［95%CI：0.004，0.046］）。

無作為割付時（投与 36 週時）から投与 64 週時までの体重の平均変化率

投与 64 週時点の体重の無作為割付時（投与 36 週時）からの平均変化率では、チルゼパチド MTD 群（-6.0%）はプラセボ群（9.9%）に対して優越性を示した。

安全性の結果

非盲検導入期間の安全性は、試験に組み入れられたすべての被験者を対象とした。二重盲検投与期間の安全性は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団には、治験薬の遵守状況に関わらず、治験薬を 1 回以上投与され、投与期間及び後観察期間でデータが得られた被験者を含めた。

有害事象の概要を表 2.7.6.13-2 に示す。

表 2.7.6.13-2　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（GPHN 試験）

Number of Subjects[a]	n (%)		
	Open-Label Period	Double-Blind Period + SFU	
	TZP Lead-In (N = 783)	Placebo (N = 335)	TZP MTD (N = 335)
Deaths[b]	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
SAEs	16 (2.0)	10 (3.0)	10 (3.0)
Study discontinuation due to an AE	51 (6.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Treatment discontinuation due to an AE	55 (7.0)	3 (0.9)	6 (1.8)
TEAE	634 (81.0)	187 (55.8)	202 (60.3)
TEAE related to study drug[c]	534 (68.2)	35 (10.4)	88 (26.3)

Abbreviations: AE = adverse event; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting the specified criteria; SAE = serious adverse event; SFU = safety follow-up; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.

a Subjects may be counted in more than 1 category.

b Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE.

c Includes events that were considered related to study drug as judged by the investigator.

Note: This table includes the AEs that occurred in the open-label period but led to treatment discontinuation in the double-blind period.

＜死亡及び重篤な有害事象＞

本試験中に、3 例の死亡が報告され、内訳は以下のとおりであった。

- 非盲検導入期間のチルゼパチド投与 1 例（COVID-19 肺炎）
- 二重盲検投与期間のプラセボ群 1 例（結腸腺癌）
- 二重盲検投与期間のチルゼパチド MTD 群 1 例（うっ血性心不全）

いずれも重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象として報告された。いずれの死亡も治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。

死亡例一覧を付録表 2.7.6.13-1 に示す。これらの死亡例の詳細を GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Section 5.2.1.2、Table GPHN.5.46、及び Appendix Patient Narratives に示す。

本試験中に重篤な有害事象は、36 例で報告され、内訳は以下のとおりであった。

- 非盲検導入期間のチルゼパチド投与で 16 例（2.0%）
- 二重盲検投与期間のプラセボ群で 10 例（3.0%）
- 二重盲検投与期間のチルゼパチド MTD 群で 10 例（3.0%）

二重盲検投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、チルゼパチド MTD 群とプラセボ群で同程度であった。

重篤な有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.6.13-2 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Appendix Patient Narratives に示す。

＜治験薬の投与中止に至った有害事象＞

有害事象により治験薬投与を中止した 64 例のうち、86%は非盲検導入期間に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の詳細を GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Appendix Patient Narratives に示す。

＜比較的よく見られる有害事象＞

チルゼパチド投与後に最も多く認められた TEAE は胃腸関連有害事象であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。胃腸関連有害事象の多くは、非盲検導入期間に発現した。

非盲検導入期間

非盲検導入期間に比較的よく認められた TEAE は、悪心、下痢、便秘、及び嘔吐であった。

二重盲検投与期間及び安全性の後観察期間

二重盲検投与期間及び安全性の後観察期間に最もよく認められた TEAE は COVID-19 であり、胃腸関連有害事象以外で最も多く認められた TEAE であった。胃腸関連有害事象はプラセボ群と比較してチルゼパチド MTD 群で多く認められた（表 2.7.6.13-3）。

表 2.7.6.13-3　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE の概要
（組入れ集団及び無作為化集団）（GPHN 試験）

Preferred term		n (%)		
		Open-Label Period	Double-Blind Period + SFU	
		TZP Lead-In (N = 783)	Placebo (N = 335)	TZP MTD (N = 335)
悪心	Nausea	278 (35.5)	9 (2.7)	27 (8.1)
下痢	Diarrhea	165 (21.1)	16 (4.8)	36 (10.7)
便秘	Constipation	162 (20.7)	8 (2.4)	12 (3.6)
嘔吐	Vomiting	128 (16.3)	4 (1.2)	19 (5.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	83 (10.6)	50 (14.9)	47 (14.0)
食欲減退	Decreased appetite	74 (9.5)	4 (1.2)	7 (2.1)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	69 (8.8)	1 (0.3)	4 (1.2)
注射部位反応	Injection site reaction	64 (8.2)	2 (0.6)	7 (2.1)
消化不良	Dyspepsia	63 (8.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	Headache	56 (7.2)	10 (3.0)	5 (1.5)
疲労	Fatigue	53 (6.8)	2 (0.6)	9 (2.7)
腹痛	Abdominal pain	48 (6.1)	6 (1.8)	11 (3.3)
脱毛症	Alopecia	40 (5.1)	5 (1.5)	13 (3.9)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	26 (3.3)	18 (5.4)	8 (2.4)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; MTD = maximum tolerated dose; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting the specified criteria; SFU = safety follow-up; TZP = tirzepatide.
事象名：MedDRA Version 26.0

すべての TEAE を GPHN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.6 項）Table GPHN.8.115 及び Table GPHN.8.116 に示す。

＜注目すべき有害事象＞

膵炎及び甲状腺髄様癌は報告されなかった。胆石症は、非盲検導入期間で 7 例（0.9%）、二重盲検投与期間でチルゼパチド MTD 群及びプラセボ群の各 1 例（0.3%）で認められた。急性胆嚢炎は、非盲検導入期間で 4 例（0.5%）、二重盲検投与期間ではプラセボ群の 3 例（0.9%）に認められ、チルゼパチド MTD 群では認められなかった。

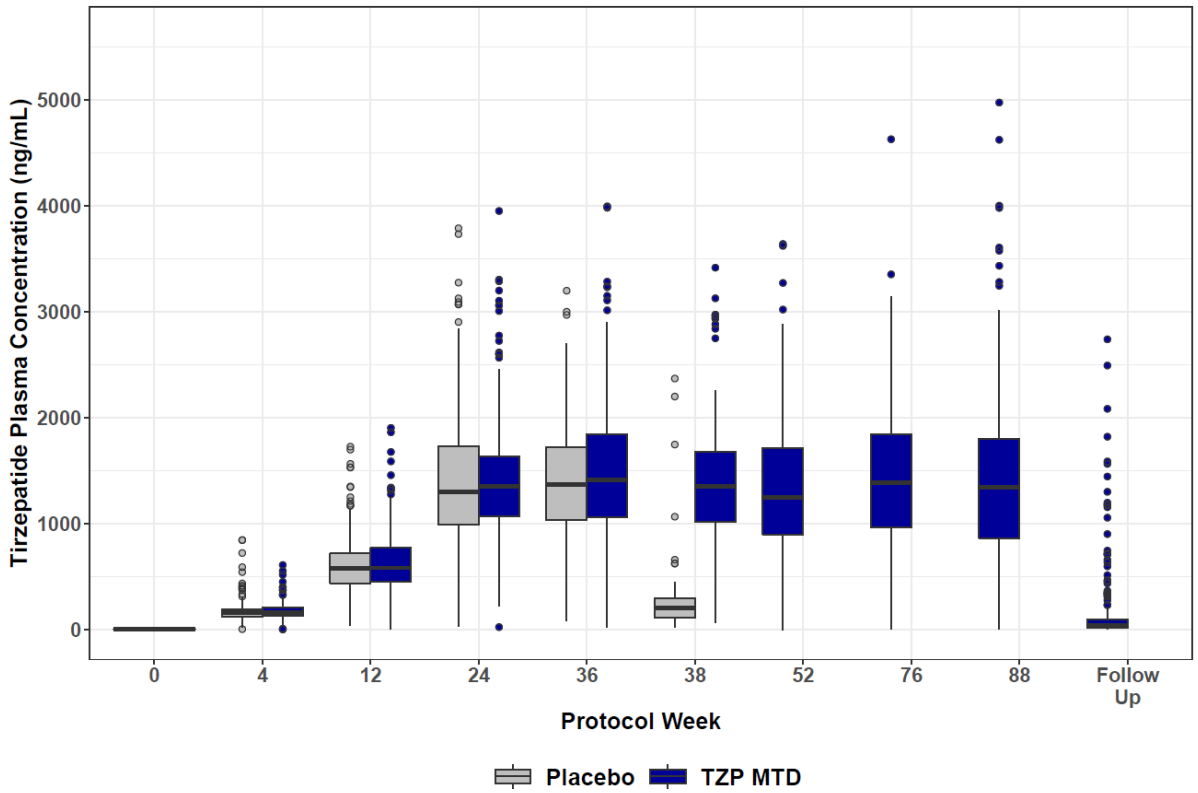
＜臨床検査値、バイタルサイン＞

アラニンアミノトランスフェラーゼ値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は非盲検導入期間中に減少し、二重盲検投与期間中にベースライン値まで増加した。膵酵素は、チルゼパチド投与で増加したが、基準値範囲内であった。カルシトニン値でのチルゼパチド投与による臨床的に意味のある増加は認められなかった。一部の臨床検査値項目で、プラセボ群と比較してチルゼパチド MTD 群で統計学的に有意な変化が認められたが、変化量が小さく、臨床的に重要ではなかった。

バイタルサインでは、無作為割付時から投与 88 週時までの変化量で、脈拍数の減少及び収縮期血圧の上昇がチルゼパチド MTD 群及びプラセボ群で認められた。いずれの変化量もプラセボ群の方が大きかった。安全性の後観察期間では、チルゼパチド MTD 群でさらなる脈拍数の減少及び収縮期血圧の上昇が認められたが、プラセボ群では変化量が安定していた。拡張期血圧は、チルゼパチド MTD 群では安定していたが、プラセボ群では二重盲検投与期間で上昇した。安全性の後観察期間では、プラセボ群での変化量は相対的に安定していた。

薬物動態及び薬力学特性の結果

チルゼパチド濃度は、用量漸増に伴い上昇し、チルゼパチドの第 1、2、及び 3 相試験のこれまでの結果から予想されるものと一致した（図 2.7.6.13-4）。TE-ADA 陽性の被験者と TE-ADA 陰性の被験者で、チルゼパチド濃度に特定の傾向は認められなかった。チルゼパチドは、無作為化（投与 36 週時）からの体重減少に関して曝露量 - 反応関係を示した。



Abbreviations: MTD = maximum tolerated dose; TZP = tirzepatide; QW = once weekly.

Note: The middle line in each boxplot represents the median; the top and bottom margins of the boxplot represent the 75th and 25th percentiles. The whiskers extend to ±1.5× interquartile range. Solid circles denote individual tirzepatide plasma concentration.

All participants received tirzepatide during the 36-week open label tirzepatide maximum tolerated dose treatment period and then participants were randomized to either placebo or tirzepatide maximum tolerated dose in a double-blind treatment period.

Tirzepatide concentrations from participants who only participated in the open label tirzepatide treatment were excluded from this plot.

図 2.7.6.13-4　チルゼパチド MTD を週 1 回投与したときの血漿中チルゼパチド濃度（GPHN 試験）

免疫原性の結果

チルゼパチドを投与された 740 例が投与期間中に TE-ADA 評価可能例であった。この 740 例中 47 例（6.4%）がベースライン時に ADA 陽性であり、490 例（66.2%）が TE-ADA 陽性であった。

2.7.6.13.3　結論

チルゼパチドは、主要目的である体重の変化率を指標として、プラセボ投与に対する優越性を達成した。Treatment-regimen Estimand 及び Efficacy Estimand に基づく有効性解析で、主要評価項目及び主な副次評価項目のいずれも優越性を示した。肥満又は過体重の被験者を対象とした 88 週間の GPHN 試験では、チルゼパチド投与で減少した体重が、チルゼパチド投与を中止すると再び増加し、チルゼパチド投与を継続すると体重減少を維持及び増強した。肥満又は過体重を有する被験者でのチルゼパチドの安全性プロファイルは、マンジャロ及びグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬クラスの肥満又は過体重を有する被験者での安全性プロファイルと一致している。

2.7.6.13.4　付録